

DIE AKUTE WIRKUNG VON FUROSEMID ALLEIN
UND VON FUROSEMID
IN KOMBINATION MIT METOPROLOL
AUF DIE RUHE- UND BELASTUNGSHÄMODYNAMIK
BEI HYPERTONIE

Heinrich Hacker

—
1978
—

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 • 8000 München 5 • Telefon 268177

AUS DER II.MEDIZINISCHEN ABTEILUNG DES
STÄDT. KRANKENHAUSES MÜNCHEN-SCHWABING

Chefarzt:Prof.Dr.E.König

DIE AKUTE WIRKUNG VON FUROSEMID ALLEIN
UND VON FUROSEMID IN KOMBINATION MIT METOPROLOL
AUF DIE RUHE- UND BELASTUNGSHÄMODYNAMIK BEI HYPERTONIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Heinrich Hacker
aus
Simbach/Lan

München 1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. König

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Riecker

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 11. 1978



INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung 1

1. Die Bedeutung der Eltern 2

2. Die Entwicklung der Eltern 3

3. Die Erziehung der Eltern 4

4. Die Beziehung der Eltern 5

5. Die Verantwortung der Eltern 6

6. Die Unterstützung der Eltern 7

MEINEN ELTERN IN ZUNEIGUNG GEWIDMET

7. Die Liebe der Eltern 8

8. Die Achtung der Eltern 9

9. Die Dankbarkeit der Eltern 10

10. Die Geduld der Eltern 11

11. Die Vergebung der Eltern 12

12. Die Hoffnung der Eltern 13

13. Die Geduld der Eltern 14



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
EINLEITUNG	5
PATIENTEN, MATERIAL, METHODE	8
Ablauf der Untersuchung	9
ERGEBNISSE	12
I) Gruppe I : Furosemid allein	12
1) Systemkreislauf	12
2) Kleiner Kreislauf	13
II) Gruppe II : Metoprolol + Furosemid	14
1) Systemkreislauf	14
2) Kleiner Kreislauf	17
III) Vergleich beider Gruppen	19
DISKUSSION	20
A) Furosemid allein	20
B) Metoprolol + Furosemid	30
ZUSAMMENFASSUNG	41
TABELLEN UND ABBILDUNGEN	44
LITERATURANGABEN	57

EINLEITUNG:

Seit der Synthese des Chlorothiazids aus der Gruppe der Benzothiazide 1958 (14) und der Entdeckung des antihypertensiven Effekts der Betarezeptorenblocker 1964 (80,89) stehen für die antihypertensive Behandlung zwei relativ nebenwirkungsarme (Übersicht bei 69,108) Substanzgruppen zur Verfügung. Die Senkung eines leicht bis mäßig erhöhten arteriellen Blutdrucks gelingt nach der Angabe von Page et al. (76) mit alleiniger saluretischer Therapie bei 40-66% der Patienten, die erzielte Drucksenkung liegt in der Serie von Conway (25) bei 26mmHg für den systolischen und 17mmHg für den diastolischen Druck. Besonders wirksam erweist sich die saluretische Therapie bei den seltenen Hypertonieformen, die mit einer Erhöhung des Plasmavolumens einhergehen. Dies ist der Fall beim primären Aldosteronismus, bei einer Sonderform der essentiellen Hypertonie und bei der Hypertonie durch chronische Nierenparenchymerkrankung (32). Bei Monotherapie mit Betarezeptorenblockern gelingt die Kontrolle einer leichten bis mittelgradigen Hypertonie bei 20-40% der Patienten (21), obwohl bei Therapie mit Propranolol in hohen Dosen über eine befriedigende Blutdruckkontrolle in 87-92% berichtet wird (9,80,109). Das Ausmaß der Drucksenkung liegt ähnlich wie bei den Thiaziden (77) bei 15-20% für den systolischen und bei 10-15% für den diastolischen Druck (21). Trotz unterschiedlicher Eigenschaften in Bezug auf Kardioselektivität, sympathikomimetischer Eigenwirkung, membranstabilisierender Eigenschaft, Lipophilie oder Reninsuppression (34) weisen alle Betarezeptorenblocker den gleichen antihypertensiven Effekt auf (64,96).

Die Wirksamkeit einer Kombinationsbehandlung mit beiden Substanzgruppen ist ebenfalls in zahlreichen klinischen Studien nachgewiesen (5,13,20,26,39,40,49,74,103). Eine ausreichende Drucksenkung bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie wurde dabei in 75-85% der Patienten erzielt, sie lag bei 35-45 mmHg für den systolischen und bei 20-30 mmHg für den diastolischen Druck.

Einen wesentlichen Beitrag für die antihypertensive Wirkung der Diuretika und der Betarezeptorenblocker liefern die hämodynamischen Veränderungen, die diese Medikamente hervorrufen. Zahlreiche Untersucher haben sich daher mit diesen beschäftigt, wobei das Hauptaugenmerk sich meist auf die Veränderung des Systemdrucks und des Herzzeitvolumens richtete (siehe Tab. II und III sowie 86). Weniger Beachtung fand hingegen die Auswirkung dieser Therapie auf die Vorbelastung des Herzens, also ihr Einfluß auf die Füllungsdrücke des linken und rechten Ventrikels. Dies gilt besonders für die kombinierte Behandlung mit einem Betarezeptorenblocker und einem Diuretikum, wofür wir in der Literatur keine Angaben finden konnten.

Diese Studie wurde durchgeführt, um die akuten Veränderungen der links- und rechtsventrikulären Funktion nach diuretischer Therapie allein und in Kombination mit einem Betarezeptorenblocker zu quantifizieren.

Als Diuretikum wählten wir Furosemid, ein rasch wirkendes Schleifendiuretikum (22,85), dessen antihypertensive Wirksamkeit in einer Reihe von Untersuchungen nachgewiesen wurde (4,6,23,53,58,68,101,105).

Zur Blockade der Betarezeptoren wurde Metoprolol verwendet, eine kardioselektive Substanz ohne sympathikomimetische Eigenschaften (1), die als "Betablocker der 2. Generation" den Vorteil bietet, auch bei Patienten

mit obstruktiver Atemwegserkrankung anwendbar zu sein. Aufgrund der 50fach höheren Affinität für β_1 -Rezeptoren ist die Gefahr der Bronchokonstriktion wesentlich vermindert (97).

Der antihypertensive Effekt von Metoprolol ist ebenfalls gut dokumentiert (10,11,44,64).

PATIENTEN, MATERIAL, METHODE:

Untersucht wurden 14 Patienten mit essentieller Hypertonie im Stadium I-II nach der Einteilung der WHO (106) während eines stationären Aufenthalts.

Die Patienten wurden alternierend je einer von zwei Gruppen zugeteilt, wovon die eine 40mg Furosemid i.v. (Lasix^R, Farbwerke Hoechst), die andere 40mg Furosemid + 10mg Metoprolol i.v. (Lopresor^R, Ciba Geigy) erhielt. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie waren: mehrmals Blutdruckwerte 155 mmHg systolisch und/oder 90 mmHg diastolisch während des stationären Aufenthalts; weder klinisch noch anamnestisch Zeichen einer Herzinsuffizienz oder koronaren Herzerkrankung; keine oder nur sporadische antihypertensive Behandlung in der Vergangenheit; keine vorausgegangene Behandlung der Hypertonie in der Klinik. Alle Patienten waren sinusrhythmisch.

Das Durchschnittsalter in Gruppe I (Furosemid) war $51,6 \pm 6,3$ (42-58 Jahre), in Gruppe II (Furosemid + Metoprolol) $49,3 \pm 12,6$ (28-63 Jahre). In jeder Gruppe waren jeweils sechs männliche und eine weibliche Patientin. Über anthropometrische Daten informiert Tab. I.

Füllungsdrücke und Auswurfvolumina pro Minute lagen für beide Gruppen in Ruhe und bei Arbeit innerhalb des Normbereiches. Hinsichtlich der hämodynamischen Ausgangswerte zeigte sich für beide Gruppen kein signifikanter Unterschied in den rechtsventrikulären Füllungsdrücken (RAM) und im Herzzeitvolumen in Ruhe und bei Belastung. Lediglich der Index des linksventrikulären Füllungsdrucks (PCP) in Ruhe lag in

der Gruppe I (Furosemid allein) knapp innerhalb der Signifikanzgrenze ($p < 0,05$) höher als in Gruppe II (Metoprolol + Furosemid). Bei Belastung unterschieden sich beide PCP-Werte nicht signifikant.

Folgende hämodynamische Größen wurden in Ruhe und unter Ergometerbelastung im Liegen nach der von Swan und Ganz entwickelten Ballon-Einschwemmkathetermethode (91) untersucht:

Herzzeitvolumen (HZV) nach der Thermodilutionsmethode (35,71), Pulmonalarterienmitteldruck (PAM), systolischer und diastolischer Druck in der Pulmonalarterie (PA_s und PA_d), Pulmonalkapillardruck (PCP) als Index für den linksventrikulären Füllungsdruck (87,104), rechtsatrialer Mitteldruck (RAM) als Index für den rechtsventrikulären Füllungsdruck sowie der Druck in der Brachialarterie (BrAP).

Rechnerisch bestimmt wurden der cardiac index (CI), das Schlagvolumen (SV) sowie der Widerstand im großen (TPR) und kleinen Kreislauf (PAR).

Ablauf der Untersuchung:

Nach einer Erklärung der vorgesehenen Prozedur und der Zustimmung des Patienten wurde zunächst eine Vorbelastung durchgeführt, die den Patienten mit der Apparatur vertraut machte und die individuelle Belastbarkeit feststellte. Während steigender Belastungsstufen wurden am Fahrradergometer (Elema-Schönder EM 369) im Liegen Herzfrequenz, Blutdruckhöhe mit der Manschette und subjektive Belastbarkeit festgestellt, um daraus die jeweils individuelle Belastungsstufe für die Versuchsperioden zu gewinnen. In Gruppe I bewegte sich die Arbeitsleistung zwischen 50-150 Watt, in Gruppe II zwischen 50-130 Watt. (Mittelwert in I bei 94 Watt, in II bei 80 Watt). Während der Versuchsperioden wurde die in der Vorbelastung festge-

stellte Belastungsstufe über 5-6 Minuten konstant beibehalten (rectanguläre Belastung).

Nach der Bestimmung des Nullpunktes (2/5 der Thoraxtiefe unter dem Sternalwinkel) als Referenzpunkt der elektromechanischen Druckumwandlung und Desinfektion von Ellenbeuge und Unterarm wurde nach lokaler Anaesthesie der V.basilika die Katheterisierung mit einer modifizierten Seldinger-Technik durchgeführt. Auf die Punktion der Vene mit einer großlumigen Kanüle folgte die Dilatation des Gefäßes mittels eines Kunststofftubus, der als Führung des Katheters diente (Einführungsbesteck Vygon Desilet 7F). Sodann wurde ein dreilumiger Katheter (Swan-Ganz Flow-directed Thermodilution Catheter 7F, Model 93A-131-7F, Edwards Laboratories) über die Axilla hinaus in den Bereich der zentralen Venen eingeführt und der Ballon an der Spitze des Katheters mit 1,5ml Luft gefüllt. Das weitere Vorführen des Katheters in den rechten Vorhof, den rechten Ventrikel, die Pulmonalarterie und den Pulmonalkapillarbereich wurde anhand der typischen Druckkurven über ein Mehrkanal-Großbildoszilloskop (SGM 43 Knott Elektronik) bei simultaner EKG-Kontrolle verfolgt. Nach Platzierung des Katheters in stabiler Position erfolgte die Punktion der a.brachialis knapp oberhalb der Ellenbeuge, meist am gleichen Arm, mit Hilfe einer 60mm langen Kunststoffkanüle. (Vygon Intranule G16)

Die mechanischen Drucksignale wurden empfangen von Bell and Howell Druckaufnehmern, type 4-422, verstärkt durch ein Elektromanometer MA 63 (Hellige) und registriert durch einen 6-Kanalschreiber (Multiscriptor EK 21 Hellige), der auch drei Ableitungen eines Brustwand-EKGs registrierte. Die Berechnung des HZV leistete ein Cardiac Output Computer 9510 (Edwards Laboratories) mit digitaler Anzeige.

Die erste Versuchsperiode wurde eingeleitet mit der Messung des HZV durch fünfmalige Injektion von 10ml physiologischer NaCl-Lösung mit einer Temperatur von 0,5 - 1,5 °C. Die zentrale Temperaturdifferenz erfaßte eine Thermistorsonde nahe der Spitze des Katheters. Als gemessenes HZV wurde das arithmetische Mittel aus der Summe der Einzelmessungen betrachtet. Der Bestimmung der Ruhedrucke folgte die 1. Belastung, während der in jeder Minute PA_s , PA_d , PA_m , PCP und RAM, ab der 4. Minute, d.h. nach Erreichen eines relativen 'steady state', durch 2-3malige Injektion der gekühlten Lösung das HZV sowie der BrAP ermittelt wurden. Als Druckwerte unter Belastung galten die ab der 4. Minute gemessenen, die Druckwerte wurden jeweils über 10 Herzaktionen gemittelt. Unmittelbar nach Belastungsende erhielten die Patienten der Gruppe I 40mg Furosemid i.v., die Patienten der Gruppe II 10mg Mtoprolol i.v. über fünf Minuten hinweg verabreicht.

25 Minuten nach Gabe des Diuretikums und 20 Minuten nach Gabe des Betarezeptorenblockers schloß sich die zweite Versuchsperiode an, in der die hämodynamischen Veränderungen unter den gleichen Bedingungen gemessen wurden. Die Patienten in Gruppe II erhielten nach der 2. Versuchsperiode zusätzlich 40mg Furosemid i.v., um nach einer Pause von 25 Minuten mit der 3. Versuchsperiode die Untersuchung abzuschließen.

Während der Untersuchung ergaben sich keinerlei Komplikationen, was der allgemein niedrigen Komplikationsrate dieser Methode entspricht (67).

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des t-Tests für korrelierende und unabhängige Stichproben.

ERGEBNISSE:

I) Gruppe I : Furosemid allein

1) Systemkreislauf (Abb.1)

Das HZV in Ruhe sank nach Furosemid von $6,68 \pm 1,321/\text{min}$ auf $6,05 \pm 1,21$ $1/\text{min}$ ab ($p < 0,02$, $D = 9,4\%$). Ebenfalls signifikant war das Absinken unter Belastung: von $14,71 \pm 2,34$ $1/\text{min}$ auf $13,48 \pm 2,69$ $1/\text{min}$ ($p < 0,005$, $D = 8,3\%$). Entsprechend der HZV-Abnahme verhielt sich der Cardiac Index (CI): In Ruhe Abfall von $3,53 \pm 0,36$ $1/\text{min}/\text{m}^2$ auf $3,18 \pm 0,27$ $1/\text{min}/\text{m}^2$ ($p < 0,02$, $D = 9,9\%$), bei Belastung Abnahme von $7,82 \pm 0,93$ $1/\text{min}/\text{m}^2$ auf $7,16 \pm 1,25$ $1/\text{min}/\text{m}^2$ ($p < 0,005$, $D = 8,4\%$).

Das Absinken des HZV in Ruhe um ca. 9% war zu etwa gleichen Teilen bedingt durch eine geringe Reduktion von Herzfrequenz und Schlagvolumen. Die Ruheherzfrequenz fiel von $70,6 \pm 12 \text{ min}^{-1}$ auf $66,7 \pm 11 \text{ min}^{-1}$ (n.s.), das Schlagvolumen in Ruhe sank von $96,7 \pm 23,4$ ml auf $91,0 \pm 15,6$ ml (n.s.). Bei Belastung ergab sich die Senkung des HZV ausschließlich aus dem deutlichen Abfall des Schlagvolumens, da die Herzfrequenz sich sogar geringfügig erhöhte: Das Schlagvolumen bei Arbeit fiel von $121,6 \pm 21,6$ ml auf 109 ± 21 ml ($p < 0,02$, $D = 10,2\%$), die Belastungsherzfrequenz stieg von $123,3 \pm 8,4 \text{ min}^{-1}$ auf $126,7 \pm 8,7 \text{ min}^{-1}$ (n.s.).

Die Drücke in der a.brachialis zeigten 25 min nach Furosemidgabe keine hervorstechende Veränderung.

In Ruhe senkten sich alle Drücke geringfügig:

Der systolische Druck fiel von $165,7 \pm 28,8$ mmHg auf $160,3 \pm 23,8$ mmHg (n.s.), der diastolische Druck von $80,0 \pm 10,4$ mmHg auf $77,9 \pm 9,6$ mmHg, der arterielle Mitteldruck von $109,4 \pm 15,1$ mmHg auf $105,1 \pm 10,7$ mmHg.

Bei Belastung senkte sich der systolische Druck von $265,0 \pm 43,2$ mmHg auf $263,9 \pm 46,4$ mmHg, der diastolische Druck stieg von $96,4 \pm 8,5$ mmHg auf $101,7 \pm 11,9$ mmHg an (n.s.), sodaß der Mitteldruck mit $147,6 \pm 17,3$ mmHg ohne Furosemid und $147,7 \pm 21,2$ mmHg nach Furosemid unverändert blieb.

Der errechnete Widerstand im großen Kreislauf (TPR) stieg in Ruhe nach Furosemid von $16,37 \pm 5,3$ E auf $17,68 \pm 4,7$ E geringfügig an (n.s. $D = 7,4\%$), während er sich unter Belastung von $9,69 \pm 2,0$ E auf $11,25 \pm 2,7$ E signifikant erhöhte ($p < 0,05$, $D = 13,9\%$).

2) Kleiner Kreislauf (Abb. 2)

Die Drücke in der Pulmonalarterie zeigten nach Furosemid uniformen, deutlichen Abfall:

In Ruhe sanken der PA_s von $29,3 \pm 5,6$ mmHg auf $23,7 \pm 3,7$ mmHg ($p < 0,01$, $D = 19,1\%$), der PA_d von $7,7 \pm 3,5$ mmHg auf $6,3 \pm 4,4$ mmHg (n.s.) und entsprechend der PA_m von $16,0 \pm 4,2$ mmHg auf $12,6 \pm 3,9$ mmHg ($p < 0,02$, $D = 21,4\%$). Ausgeprägter noch war die Druckreduktion unter Belastung: der PA_s , der bei Arbeit mit $50,3 \pm 3,9$ mmHg bereits in den pathologischen Bereich kletterte, fiel auf $44,1 \pm 6,9$ mmHg ($p < 0,02$, $D = 12,2\%$), der PA_d um $34,1\%$ von $16,7 \pm 4,6$ mmHg auf $11,0 \pm 3,5$ mmHg ($p < 0,05$) und der PA_m um $27,6\%$ von $32,6 \pm 3,8$ mmHg auf $23,6 \pm 5,4$ mmHg ($p < 0,005$).

Der PCP-Abfall nach Furosemid war eindrucksvoll: Ging er in Ruhe von $8,7 \pm 3,3$ mmHg um 42% auf $5,1 \pm 3,1$ mmHg zurück ($p < 0,005$), so senkte er sich unter Belastung um $57,7\%$ von $18,6 \pm 5,1$ mmHg auf $7,9 \pm 3,7$ mmHg ($p < 0,005$), womit er den Ausgangswert in Ruhe ($8,7 \pm 3,3$ mmHg) unterschritt.

Ähnlich die Verhältnisse beim RAM: in Ruhe zeigte sich eine Reduktion um $49,6\%$ von $5,2 \pm 3,3$ mmHg

auf $2,6 \pm 2,1$ mmHg ($p < 0,02$), bei Belastung ein Rückgang um $47,2\%$ von $6,4 \pm 3,3$ mmHg auf $3,4 \pm 2,7$ mmHg ($p < 0,005$).

Der errechnete Widerstand in der Lungenstrombahn (PAR) nahm in Ruhe um 15% zu, von $1,07 \pm 0,42$ E auf $1,26 \pm 0,35$ E ($p < 0,05$), und stieg bei Arbeit nicht signifikant von $0,90 \pm 0,41$ E auf $1,19 \pm 0,29$ E.

II) Gruppe II : Metoprolol + Furosemid

1) Systemkreislauf (Abb.3)

Das HZV in Ruhe nahm nach Metoprolol von $6,64 \pm 1,88$ l/min auf $5,50 \pm 1,67$ l/min ab ($p < 0,005$, $D = 17,2\%$), um nach Furosemid auf $4,84 \pm 1,45$ l/min weiter abzusinken ($p < 0,02$, $D = 12\%$). Die Gesamtabnahme des HZV in Ruhe von $27,1\%$ war hochsignifikant ($p < 0,001$). Ähnlich deutlich war die HZV-Reduktion unter Metoprolol bei Belastung: von $13,55 \pm 2,91$ l/min auf $11,66 \pm 3,08$ l/min ($p < 0,001$, $D = 14\%$). Der Belastungswert nach zusätzlicher Furosemidgabe fiel nur mehr geringfügig auf $11,28 \pm 3,86$ l/min ab (n.s.), sodaß eine Gesamtabnahme des HZV unter Belastung von $16,8\%$ ($p < 0,01$) resultierte.

Parallel zur Änderung des HZV verhielt sich der Cardiac Index (CI): In Ruhe zeigte sich nach Metoprolol ein Rückgang von $3,64 \pm 0,77$ l/min/m² auf $3,01 \pm 0,71$ l/min/m² ($p < 0,005$, $D = 17,3\%$), nach zusätzlicher Furosemidgabe eine nochmalige Reduktion auf $2,65 \pm 0,61$ l/min/m² ($p < 0,02$, $D = 12\%$). Die Gesamtabnahme des CI in Ruhe war $27,2\%$ ($p < 0,001$). Bei Belastung fiel der CI nach Metoprolol von $7,43 \pm 1,06$ l/min/m² auf $6,37 \pm 1,17$ l/min/m² ($p < 0,001$, $D = 14,3\%$), nach Furosemid schließlich

auf $6,15 \pm 1,62 \text{ l/min/m}^2$ (n.s.). Der Gesamtabfall des CI bei Belastung betrug 17,2% ($p < 0,005$). Die Ursache des HZV-Rückgangs in Ruhe liegt gleichermaßen bei einer zweimaligen Reduktion der Herzfrequenz wie bei einem im Vergleich dazu etwas stärkeren, ebenfalls zweimaligen Rückgang des Schlagvolumens.

Die Herzfrequenz in Ruhe nach Metoprolol sank von $75,3 \pm 9,7 \text{ min}^{-1}$ auf $71,7 \pm 6,1 \text{ min}^{-1}$ (n.s.), nach Furosemid schließlich auf $68,7 \pm 6,5 \text{ min}^{-1}$. Der Abfall im Vergleich zur Ausgangsschlagzahl war nicht signifikant. Das Schlagvolumen in Ruhe war nach Betablockade von $87,6 \pm 32,1 \text{ ml}$ auf $76,0 \pm 17,1 \text{ ml}$ gesunken, nach Furosemid dann auf $70,3 \pm 16,1 \text{ ml}$. Der Gesamtrückgang betrug 19,8% ($p < 0,05$). Unter Belastung verdankte sich der HZV-Abfall nach Betablockade vor allem der deutlichen Frequenzsenkung von $131,1 \pm 12,0 \text{ min}^{-1}$ auf $111,9 \pm 7,9 \text{ min}^{-1}$ ($p < 0,005$, $D = 14,7\%$), nachdem das Schlagvolumen sogar geringfügig von $103,9 \pm 17,6 \text{ ml}$ auf $105,1 \pm 24,0 \text{ ml}$ gesteigert wurde. Die weitere geringfügige Abnahme des HZV nach Furosemid hatte ihren Grund hingegen in einer leichten Schlagvolumensenkung auf $98,9 \pm 30,1 \text{ ml}$, die durch die signifikante Frequenzzunahme nach Furosemid um 3% auf $115,3 \pm 9,2 \text{ min}^{-1}$ ($p < 0,05$) nicht wogen wurde. Die Herzfrequenz reduzierte sich bei Belastung nach beiden Medikamenten um 12,1% ($p < 0,005$), das Schlagvolumen sank nur unwesentlich ab, sodaß der Gesamtrückgang des HZV bei Arbeit sich zur Hauptsache aus der deutlichen Frequenzsenkung erklärt.

Die arteriellen Drücke veränderten sich in Ruhe nur geringfügig: der diastolische Druck stieg von $82,5 \pm 10,1 \text{ mmHg}$ nach Betablockade auf

83,2+7,3 mmHg, nach Furosemid dann auf 85,3+9,3 mmHg. Der systolische Druck fiel von 158,9+20,1 mmHg nach Metoprolol auf 153,9+19,3 mmHg, um nach Furosemid auf 157,5+15,8 mmHg anzusteigen. Entsprechend reduzierte sich der arterielle Mitteldruck aufgrund des deutlicheren systolischen Abfalls nach Metoprolol von 111,1+15,0 mmHg auf 108,1+10,9 mmHg und blieb nach Furosemid mit 108,6+17,3 mmHg beinahe auf gleichem Niveau. Alle Druckänderungen in Ruhe waren nicht signifikant. Bei Arbeit veränderten sich die diastolischen Drücke ebenfalls nur geringfügig: nach Metoprolol zeigte sich ein leichter Rückgang von 99,3+10,6 mmHg auf 97,9+9,1 mmHg, worauf sich nach Furosemid mit 97,9+11,4 mmHg kein Wechsel bot. Der systolische Druck bei Arbeit fiel nach Betablockade mit 17% deutlich ab: von 249,0+24,9 mmHg auf 216,1+15,7 mmHg ($p < 0,001$), worauf er nach Furosemid sich geringgradig auf 220,6+15,7 mmHg erhöhte. Der Gesamtabfall betrug 28,4 mmHg ($p < 0,005$, $D = 11,3\%$). Entsprechend der markanten systolischen Druckreduktion bei Arbeit nach Metoprolol sank auch der Mitteldruck nach Betablockade um 7,1% von 147,6+13,7 mmHg auf 137,1+12,3 mmHg ab ($p < 0,05$). Nach Furosemid stieg er wieder geringfügig an auf 140,0+12,0 mmHg. Der Gesamtabfall des arteriellen Mitteldrucks bei Arbeit war nicht signifikant.

Der errechnete periphere Widerstand (TPR) erhöhte sich in Ruhe nach Metoprolol um 15,0% von 17,4+4,5 E auf 20,4+5,9 E ($p < 0,02$). Nach Furosemid stieg er weiter an auf 23,6+7,3 E ($p < 0,05$, $D = 13,6\%$). Die Gesamtzunahme des TPR

in Ruhe betrug 26,6% ($p < 0,005$). Bei Arbeit war die Erhöhung des TPR geringer ausgeprägt: nach Metoprolol stieg er um 8,1% von 10,7±2,6 E auf 11,7±3,1 E ($p < 0,05$), die zusätzliche Gabe von Furosemid erhöhte ihn auf 12,9±3,3 E, sodaß sich ein Gesamtanstieg bei Arbeit um 16,9% ergab ($p < 0,025$).

2) Kleiner Kreislauf (Abb. 4 , 5 , 6)

Die Druckveränderungen in der Pulmonalarterie waren nach Metoprolol in Ruhe nur minimal: der PA_s blieb mit 24,6±4,6 mmHg gegenüber 24,0±3,8 mmHg nahezu gleich, ebenso der PA_d mit 6,7±2,8 mmHg gegenüber 6,9±2,1 mmHg und der PA_m mit 14,3±2,5 mmHg gegenüber 14,3±2,3 mmHg. Nach zusätzlicher Furosemidgabe fielen die Drücke in Ruhe uniform geringfügig ab: der PA_s um 2 mmHg auf 22,0±2,5 mmHg, der PA_d um 0,6 mmHg auf 6,3±3,1 mmHg, der PA_m um 2,3 mmHg auf 12,0±2,38 mmHg. Allein der Abfall des PA_m um 16% lag knapp innerhalb der Signifikanzgrenze ($p < 0,05$).

Bei Arbeit führte die Gabe von Metoprolol zu einem bemerkenswerten Druckerhöhung:

Der PA_s , mit 49,7±8,0 mmHg bereits im pathologischen Bereich, steigerte sich nach Betablockade um 7% auf 53,4±9,7 mmHg ($p < 0,05$), der PA_d ging von 15,4±2,9 mmHg um 29% auf 21,7±6,3 mmHg ($p < 0,02$), während der PA_m um 22,4% von 29,7±6,1 mmHg auf 38,3±5,8 mmHg anstieg ($p < 0,01$). Die zusätzliche Applikation von Furosemid vermochte die Belastungsdrücke fast wieder auf das Ausgangsniveau zu senken: Der PA_s kehrte mit 49,7±7,3 mmHg auf seine ursprüngliche Höhe zurück ($p < 0,05$, $D = 7\%$), der PA_d fiel um 4,1 mmHg auf 17,6±6,2 mmHg

($p < 0,05$, $D = 19,1\%$), der PA_m schließlich erfuhr einen Rückgang von $6,2$ mmHg auf $32,1 \pm 7,3$ mmHg ($p < 0,001$, $D = 16\%$).

Ähnlich zu den Drücken in der Pulmonalarterie veränderte sich der PCP: in Ruhe stieg er nach Metoprololgabe geringfügig an von $5,3 \pm 2,3$ mmHg auf $6,3 \pm 1,5$ mmHg, um nach Furosemid um $29,6\%$ auf $4,4 \pm 2,1$ mmHg signifikant abzufallen ($p < 0,02$). Bei Arbeit demonstrierte er eine deutliche Zunahme um 42% von $13,8 \pm 6,8$ mmHg auf $23,9 \pm 5,6$ mmHg ($p < 0,01$), wonach ihn Furosemid um $34,2\%$ auf $15,7 \pm 4,9$ mmHg absinken ließ ($p < 0,005$).

Im Vergleich zum Ausgangswert war der Druck nach Betablockade + Diuretikum nicht signifikant verändert. Die Veränderungen des RAM verliefen genau parallel zum Verhalten des PCP:

in Ruhe zeigte sich nach Metoprolol ein geringer Anstieg von $2,5 \pm 1,5$ mmHg auf $3,2 \pm 1,4$ mmHg, nach Furosemid ein Rückgang um $35,5\%$ auf $2,1 \pm 1,2$ mmHg

($p < 0,02$). Bei Arbeit ergab sich ein steiler Druckanstieg nach Betablockade um $51,6\%$ von $5,5 \pm 2,6$ mmHg auf $11,4 \pm 2,9$ mmHg (knapp innerhalb des pathologischen Bereichs), nach Furosemid ein beinahe ebenso steiler Abfall auf $6,3 \pm 2,2$ mmHg ($p < 0,001$, $D = 44,6\%$). Wiederum bestand kein signifikanter Unterschied zwischen dem Druck vor und nach der medikamentösen Intervention.

Die Widerstände im kleinen Kreislauf (PAR) erhöhten sich - bei großen individuellen Schwankungen - nach Metoprolol im Mittel nur geringfügig: in Ruhe von $1,43 \pm 0,42$ E auf $1,48 \pm 0,71$ E, bei Arbeit von $1,19 \pm 0,58$ E auf $1,25 \pm 0,43$ E. Nach Furosemid stiegen die Widerstände deutlicher:

in Ruhe auf $1,7 \pm 0,67$ E, bei Arbeit auf $1,51 \pm 0,48$ E. Keine der Veränderungen war statistisch signifikant.

III) Vergleich beider Gruppen (Abb.7)

Das HZV in Ruhe unterschied sich nach kombinierter Gabe von Metoprolol + Furosemid nicht signifikant von dem Wert nach alleiniger Furosemidgabe, bei Arbeit sank es aufgrund der Frequenzhemmung durch die Betablokade nach Metoprolol + Furosemid deutlich ab ($p < 0,02$).

Die Füllungsdrücke beider Ventrikel (RAM und PCP) waren nach alleiniger Diuretikagabe gegenüber der Medikamentenkombination in Ruhe und bei Arbeit deutlich verringert ($p < 0,001$). Die Ursache hierfür liegt darin, daß der Gabe von Furosemid in Gruppe I keine Füllungsdruckerhöhung durch Metoprolol, wie das in Gruppe II der Fall war, vorausging.

Die arteriellen Mitteldrücke in Ruhe und bei Belastung zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen I und II.

DISKUSSION:

A.FUROSEMID allein:

Die hämodynamischen Veränderungen im Systemkreislauf 25 Minuten nach der intravenösen Gabe von 40mg Furosemid sind vor allem gekennzeichnet durch die Abnahme des Auswurfvolumens des Herzens. HZV und entsprechend der CI sanken in Ruhe ($p < 0,02$) und Belastung ($p < 0,005$) deutlich ab, wobei die Abnahme unter Belastung vor allem der Schlagvolumenreduktion ($p < 0,02$) zuzuschreiben war. Entsprechende Befunde für das Verhalten der Volumina in Ruhe finden sich auch bei anderen Untersuchern (28,70) (siehe Tab.II), z.T. jedoch an Patienten mit Mitralfehlern (59) oder chron.postkapillärer pulmonaler Hypertonie (8). Erklären ließe sich diese Reduktion der Auswurfvolumina aus der spätestens nach 5 Minuten einsetzenden Diurese bei Furosemid (55,28) und entsprechendem Rückgang des Plasmavolumens (27,28). Dies wird gestützt durch einen Vergleich der Zeit, nach der die maximale Diurese erreicht ist (nach 25-30 min (28)), und der Zeit der Messung (nach 25 min). Daß während der Meßzeit die Diurese bereits in Gang war, läßt sich daraus erschließen, daß die Patienten nach 40min, also ca 10 min nach Beendigung des Versuchs, zwischen 700 und 2950 ml Harn produziert hatten.

Entgegen den Ergebnissen anderer Untersucher nach akuter Gabe von Furosemid bei Hypertonikern (27,28,107) zeigten

die arteriellen Drücke in Ruhe und bei Arbeit keine deutliche Veränderung. Dies hat seinen Grund wahrscheinlich im frühen Zeitpunkt der Messung: der antihypertensive Effekt des Diuretikums stellt sich erst nach 30 min ein (28,107), um nach 2-2,5 Stunden sein Maximum zu erreichen (siehe Tab.II). Ein wesentliches Element seiner Abnahme liegt dabei nach den Untersuchungen von Davidov et al. (27) in einer diuresebedingten Verminderung der extrazellulären Flüssigkeit.

Auffallend an der Bewegung des arteriellen Drucks war die geringfügige Zunahme des diastolischen Drucks unter Belastung, was auf eine Zunahme des Widerstands im peripheren Gefäßbett verweist (56). Dementsprechend erwies sich der errechnete TPR bei Arbeit als signifikant erhöht ($p < 0,05$). Erklären ließe sich diese Erscheinung durch eine von Hallauer (42) festgestellte Furosemid-induzierte Sensibilisierung der Gefäße gegenüber Angiotensin, das nach Reduktion des Plasmavolumens über den Renin-Angiotensin-Mechanismus freigesetzt wird. Im Gegensatz dazu stehen jedoch eine Reihe von Befunden, die - für Thiazid-Diuretika - eine Verminderung der Gefäßreagibilität und dadurch bedingte Abnahme des peripheren Widerstands belegen (Literaturübersicht bei 31). Auch die Abnahme der arteriellen Drücke in den bereits erwähnten Untersuchungen der akuten Wirkung von Furosemid sowie die Drucksenkung in den Langzeitstudien mit diesem Medikament (4,6,23, 53,58,68,101,105) weisen darauf hin, daß diese Sensi-

bilisierung gegenüber pressorischen Substanzen nur eine untergeordnete oder vorübergehende Rolle spielen kann.

In Ruhe ist die nur geringfügige Senkung des arteriellen Mitteldrucks bei deutlicher HZV-Abnahme möglicherweise auf eine reflektorische Vasokonstriktion zurückzuführen, die über Vermittlung von Barorezeptoren zu einer entsprechenden Widerstandserhöhung führen könnte.

Was den Füllungsdruck des linken Ventrikels betrifft, so führt Furosemid zu einer deutlichen Abnahme (42%) in Ruhe ($p < 0,005$) mit einem noch ausgeprägteren Abfall unter Belastung ($p < 0,005$, 58%). Als Folge davon kommt es zum Druckabfall in der Pulmonalarterie (PA_m), in Ruhe um 21% ($p < 0,02$), bei Belastung um 28% ($p < 0,005$).

In der Literatur fanden sich für Furosemid bei Hypertonikern keine vergleichbaren Daten hierfür. Bei einer der unseren entsprechenden Untersuchung mit Hydrochlorothiazid (84) zeigte sich in Ruhe eine ähnliche Senkung des PA_m (siehe Tab. III). Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (Zustand nach Infarkt) hingegen liegen eine Reihe von Untersuchungen vor (29, 54, 66, 95), die alle einen Abfall des linksventrikulären Füllungsdrucks und des Pulmonalarteriendrucks nach akuter Furosemidgabe belegen.

Zur Erklärung dieser raschen Senkung der Vorbelastung des Herzens kann der zuerst von Dikshit et al. (30) gemessene venodilatatorische, extrarenale Effekt von

Furosemid herangezogen werden, der untersucht wurde, nachdem bereits früher bei Patienten mit Lungenödem über eine Abnahme der Stauungszeichen ohne Zunahme des Harnflusses berichtet worden war (15,16). Es kommt dabei wenige Minuten nach der i.v.-Zufuhr der Substanz zu einem Versacken des Blutes im venösen System und einer entsprechenden Reduktion des venösen Rückflusses. Ursache dafür ist eine Relaxation der Venenwand durch Hemmung der Na-Permeabilität und Abnahme der elektrischen Aktivität in der glatten Gefäßmuskulatur (17). Dieser Effekt ist dem des Nitroglycerins vergleichbar. Er soll bei der Ethacrynsäure, einem ähnlich potenten Diuretikum mit gleichem renalen Angriffspunkt (22) nicht auftreten (88). Es ist jedoch wahrscheinlich, daß zum Zeitpunkt unserer Messung - nach 25 min. - bereits eine Überschneidung stattfand zwischen dem venodilatatorischen und dem renalen Effekt des Diuretikums, wenn auch die Konstellation einer noch unveränderten Nachbelastung des Herzens bei eindrucksvoller Reduktion der Vorbelastung für ein Überwiegen des venodilatatorischen Effekts zu diesem Zeitpunkt spricht.

Auch die Abnahme des rechtsventrikulären Füllungsdrucks in Ruhe um 50% ($p < 0,02$) und bei Arbeit um 47% ($p < 0,005$) resultiert aus dem verminderten venösen Rückstrom, sei es durch Venodilatation, sei es durch Reduktion des Plasmavolumens. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen von Nash et al. mit Ethacrynsäure (70), die nach 30 min. in Ruhe eine deutliche Abnahme des RAM fanden.

Gestützt wird die Annahme eines verminderten venösen Rückstroms nach akuter Diurese durch Messungen des zentralen Blutvolumens. Lal et al. (59) fanden bei Patienten mit erhöhtem linksatrialen Druck eine Abnahme des zentralen Blutvolumens nach Furosemid; Austin et al. (8) bei Patienten mit Mitralfehler, aber normalen Pulmonalisdrücken einen Rückgang des pulmonalen Blutvolumens (PBV) und des pulmonalen extravasalen Volumens (PEV). (siehe Tab. II)

Die geringe Zunahme des Widerstandes im Lungengefäßbett (PAR) in Ruhe ergibt sich aus dem Abfall des HZV bei weitgehend konstanter Druckdifferenz über der Lungenstrombahn (PA_m -PCP).

Zusammenfassend ergibt sich als Ergebnis der hämodynamischen Veränderungen nach akuter Diurese bei den untersuchten Hypertonikern eine in Ruhe deutliche, bei Arbeit noch ausgeprägtere Reduktion der Füllungsdrücke des rechten und linken Ventrikels mit konsekutivem Druckabfall in der Pulmonalarterie. Das Herzzeitvolumen geht zurück, ein arterieller Druckabfall bleibt aus, da der periphere Widerstand ansteigt.

Wie sich die Hämodynamik unter Langzeitmedikation mit Furosemid darstellt, ist nicht bekannt. Als gesichert kann lediglich die Reduktion der Nachbelastung gelten, da sich in allen klinischen Studien eine Senkung des arteriellen Drucks ergab, deren Ausmaß dem der

Thiazid-Diuretika entspricht (58,101,105).Trotz der stärkeren diuretischen Wirksamkeit von Furosemid,das - anders als die Thiazide - in seiner Dosis-Wirkungskurve kein Plateau bildet,scheint sich daraus kein Vorteil im antihypertensiven Effekt zu ergeben. (58).

Die Ursachen,die der Reduktion des arteriellen Drucks durch die Diuretika zugrunde liegen,sind nicht gesichert (32),bekannt ist lediglich die physiologische Sequenz von Ereignissen,an deren Ende die Drucksenkung steht (32):

Was die hämodynamischen Veränderungen in dieser Sequenz betrifft,kommt es zunächst zu einer Reduktion des HZV und des arteriellen Drucks bei gleichzeitigem Anstieg des peripheren Widerstands.In der Folge normalisiert sich das HZV,während der Widerstand unter den Ausgangswert absinkt,was schließlich zum Persistieren der Drucksenkung führt.Daneben finden eine Reihe von neuralen,endokrinologischen und Volumenveränderungen statt,die ebenfalls zum Ergebnis eines gesenkten arteriellen Blutdrucks beitragen.An zentraler Stelle steht dabei eine Verringerung des Plasmavolumens,die vom kardiovaskulären System nur unzureichend kompensiert werden kann (93).Diese Unfähigkeit zum Ausgleich eines Plasmavolumenverlusts durch Vasokonstriktion ließe sich aus der mangelnden Empfindlichkeit der Gefäße auf Sympathikusstimulation erklären (92).

Dieser subtilen vegetativen Dysfunktion könnte wiederum eine Verringerung des Natrium-Gehaltes der Gefäßwände zugrunde liegen (98,99), die das Membranpotential der glatten Gefäßmuskulatur verändert, sodaß die elektrische Aktivität auf einen neuralen Reiz vermindert würde.

Rückschlüsse darüber, welchen Einfluß Dauerbehandlung mit Diuretika auf die Füllungsdrücke der Ventrikel hat, lassen sich aus den Untersuchungen von Rowe et al. (84) und Stampfer et al. (90) ziehen:

Rowe et al. untersuchten die akuten Veränderungen bei Hypertonikern nach intravenöser Gabe von 500mg Hydrochlorothiazid. Bei Messung nach 32 min. fanden sich Ergebnisse (siehe Tab.III), die mit den hier vorgelegten nach akuter Furosemidgabe weitgehend übereinstimmen, mit denen also auch nach Hydrochlorothiazid eine Reduktion der Vorbelastung des Herzens dokumentiert wird.

In dieser Studie konnte demnach gezeigt werden, daß ein Diuretikum, das zur Standardtherapie der Hypertonie gehört, und dessen Wirkungen auf das HZV, den TPR und den arteriellen Druck bei Hypertonikern daher eingehend untersucht sind (Übersicht in Tab.III), auch imstande ist, den 'preload' des Herzens zu senken.

Daß diese Reduktion der ventrikulären Füllungsdrücke bei längerer Thiazid-Medikation anhält, geht aus den Ergebnissen von Stampfer und Mitarbeitern hervor:

sie untersuchten Patienten mit myokardialer Funktions-

einschränkung in Ruhe und bei Ergometerbelastung nach 4-20 Tagen Thiazidbehandlung. In Ruhe und bei Arbeit waren dabei die rechts- und linksventrikulären Füllungsdrücke abgesunken, ebenso der arterielle Druck und das HZV. Subjektiv ertrugen die Patienten die Belastung trotz Einschränkung des Auswurfvolumens deutlich besser als ohne Diuretikum, was auf die Reduktion der pulmonalen Drücke zurückgeführt wurde.

Bei eingeschränkter Leistung des Myokards - wie sie sich bei lange bestehender Hypertonie aufgrund der ständig vergrößerten Nachbelastung einstellt - erhöht diuretische Behandlung also die Leistungsfähigkeit der Patienten durch die Senkung der pulmonalen Drücke. Die Grenzen der Reduktion der Vorbelastung liegen hier an dem für ausreichende Faservordehnung nötigen Füllungsdruck, der ein ausreichendes HZV gewährleistet. (83)

Aus der Reduktion der Füllungsdrücke ergeben sich potentiell Vorteile für das Herz beim Hypertoniker:

da der verminderte venöse Rückstrom zu einer Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP) und des Ventrikelvolumens führt, ergibt sich eine Verkürzung der Vordehnung der Muskelfasern, damit eine Abnahme des 'preload'. Dies ist von besonderer Bedeutung für das chronisch druckbelastete Herz, bei dem bei noch normaler Herzgröße und Auswurfleistung die konzentrische Hypertrophie der Muskulatur zu einer

Erhöhung des LVEDP führt (82). Die Senkung dieses Drucks dürfte zu einer Erhöhung der Perfusion sub-endokardialer Wandschichten führen, da sich bei Abfall des LVEDP ein Abfall des transmuralen Druckgradienten ergibt. Von besonderem Vorteil kann dies bei Hypertonikern mit begleitender Koronarer Herzerkrankung sein, da bei diesen die endokardnahen Muskelschichten stärker ischämiegefährdet sind. Die Verkleinerung des Ventrikelvolumens, die durch die Reduktion des 'preload' zustande kommt, kann zu einer gleichzeitigen Verringerung des 'afterload', d.h. der systolischen Wandspannung führen, auch ohne daß zugleich der systemische Gefäßwiderstand sinken müßte (18). Damit würde ein größerer Anteil der kontraktiven Aktivität der Faserverkürzung zugute kommen, ein kleinerer Teil müßte zur Erzeugung von Faserspannung aufgewendet werden (18). Dies könnte der Tendenz eines Schlagvolumenabfalls als Folge der verringerten Faservordehnung entgegenwirken. Zieht man den Abfall des TPR nach Diuretikagabe in Betracht, so hat dies eine zusätzliche Wirkung auf die Senkung des 'afterload'. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch könnte dadurch weiter verringert werden (24).

Trotz der besprochenen Mechanismen führt die Reduktion der Füllungsdrücke zu einer HZV-Abnahme, da die abnehmende Faservordehnung das Schlagvolumen zurückgehen läßt, ohne die Herzfrequenz zu beeinflussen.

Allerdings ist fraglich, ob die absolute Senkung des Auswurfvolumens ungünstige Konsequenzen hat, da es weniger auf den absoluten Rückgang des HZV als vielmehr darauf ankommt, in welchem Ausmaß sich das verminderte zirkulierende Volumen auf die einzelnen Organe verteilt.

B. METOPROLOL + FUROSEMID

Entsprechend anderen Untersuchungen bei akuter Blockade der Betarezeptoren des Herzens (46,73,100) führte die Gabe von 10mg Metoprolol zu einer Reduktion des HZV in Ruhe um 17%, die sich bei Belastung mit einem Abfall um 14% ähnlich deutlich ausprägte.

Die verminderte Auswurfleistung in Ruhe erklärt sich aus der spezifischen Wirkung der Betarezeptorenblocker auf das Herz. Die Dämpfung des adrenergen Antriebs, der beim menschlichen Herzen hauptsächlich durch β -Rezeptoren vermittelt ist (75), führt zur Schwächung der positiven Chronotropie der adrenergen Transmittersubstanzen, also zum Frequenzrückgang. Er ist in Ruhe gering ausgeprägt, da hier die Aktivität des Sympathikus niedriger ist, und Herzfrequenz und Kontraktionsstärke auch ohne Beteiligung des Sympathikus verändert werden können (75). Der Frequenzrückgang wird begleitet von einem Rückgang des Schlagvolumens, der durch Hemmung der positiv inotropen Wirkung des Sympathikus zustande kommt. Unter Belastung nimmt die Aktivität des sympathischen Nervensystems stark zu, deshalb wirkt sich die Hemmung beta-adrenerger Rezeptoren wesentlich deutlicher aus und die Herzfrequenz sinkt im Vergleich zum Leerversuch stärker ab. Für das Schlagvolumen wäre aufgrund der Dämpfung der positiven Inotropie ebenfalls

ein eindrucksvolles Absinken zu erwarten. Es ändert sich jedoch gegenüber dem Leerversuch nicht signifikant, weil der "demaskierte" Frank-Starling-Mechanismus (82) kompensatorisch wirksam wird. Das Herz steigert seine Auswurfleistung bei Belastung mittels vermehrter Vordehnung, was sich an der Füllungsdruckerhöhung beider Ventrikel (PCP und RAM) erkennen läßt. Der Rückgang des HZV bei Arbeit ergibt sich bei gering gesteigertem Schlagvolumen also im wesentlichen aus der reduzierten Frequenz. In der Wirksamkeit der Hemmung von Frequenz- und Kontraktilitätssteigerung unter Belastung ist Metoprolol mit Propranolol vergleichbar (2).

Die zusätzliche Gabe von Furosemid nach Sympathikolyse führte aufgrund der Mechanismen, die im vorausgegangenen Teil diskutiert wurden, zu einer weiteren Abnahme des HZV und des SV, sodaß eine Gesamtabnahme beider Werte um 27% in Ruhe und 17% bei Belastung resp. 20% in Ruhe und 5% bei Belastung resultierte. Analog den Ergebnissen bei alleiniger Furosemidgabe stieg unter Belastung - trotz vorangehender Betarezeptorenblockade - die Herzfrequenz nach Furosemid geringgradig, aber signifikant an. Dies läßt sich erklären als reflektorischer Anstieg der Herzfrequenz nach rascher Abnahme des Herzzeitvolumens - ein Effekt, der vergleichbar ist der reflektorischen Tachykardie nach

akutem Blutverlust. Bei noch bestehender Betarezeptorenblockade kommt er wahrscheinlich zustande durch Hemmung der vagalen Innervation des Herzens. Ein Nachlassen der betablockierenden Wirkung nach 50 - 60 Minuten durch Konzentrationsabfall von Metoprolol ist nach pharmakokinetischen Studien mit der Substanz unwahrscheinlich (52): die Plasmakonzentration von nicht metabolisiertem Metoprolol nach einer intravenösen Dosis von 10mg ist nach einer Stunde nur gering abgesunken, erst nach ca. 4 Stunden ist die Hälfte der Substanz eliminiert.

Der Einfluß von Metoprolol auf die arteriellen Drücke entspricht den bekannten Befunden bei akuter Betarezeptorenblockade (34,46,73,100): in Ruhe bleiben die arteriellen Drücke unbeeinflusst, da die Senkung des HZV von einer reflektorischen Widerstandszunahme begleitet ist (94). Dem entspricht der Anstieg des errechneten peripheren Widerstands (TPR). Das Absinken des systolischen Drucks bei Arbeit um 17% kommt zustande durch die Senkung des HZV, wobei die Kompensation durch den TPR-Anstieg nicht hinreicht, um den Druckabfall zu verhindern. Ursache dafür dürfte die Bildung vasoaktiver Metaboliten unter Belastung sein, die unabhängig vom adrenergen Antrieb vasodilatatorisch wirken. Der Anstieg des TPR nach Metoprolol in Ruhe und bei Arbeit widerspricht der

Ansicht, daß kardioselektive Betarezeptorenblocker aufgrund der Erhaltung der Vasodilatation in den Muskelgefäßen den TPR weitgehend unbeeinflusst ließen (86). Bestätigt hat sich die Senkung des TPR nach Metoprolol lediglich unter Infusion von Adrenalin (51), dem adrenergen Transmitter mit der größten Affinität für β_2 -Rezeptoren. Allerdings wird die physiologische Bedeutung von endogenem Adrenalin in Bezug auf die periphere Hämodynamik in Zweifel gezogen (75), da lokale metabolische Faktoren bei Ischämie einen wesentlich potenteren Reiz zur Vasodilatation bilden. Zudem ist ein hoher Adrenalin Spiegel nur in besonderen Situationen gemessen worden: unter starkem Stress (Übersicht bei 37) oder auch nach einem Myokardinfarkt (65). Dementsprechend fanden Lorimer et al. (62) einen Rückgang stressbedingten Blutdruckanstiegs nach oraler Metoprololgabe, wobei jedoch über den peripheren Widerstand keine Angaben gemacht werden. Unter Normalbedingungen scheint der Anstieg des TPR auch unter Betarezeptorenblockade reflektorisch über eine verstärkte Aktivität der Barorezeptoren vermittelt zu sein, die über eine zunehmende Aktivität von alpha-Rezeptoren für eine Steigerung des Gefäßtonus sorgen (57).

Die zusätzliche Gabe von Furosemid führte zu keiner weiteren deutlichen Änderung der arteriellen Drücke, was sich, wie bei der bereits besprochenen alleinigen Furosemidgabe, möglicherweise aus der noch unzu-

reichenden Diurese nach 25 Minuten erklären läßt. Die systolischen Drücke in Ruhe und bei Arbeit zeigten sogar eine Tendenz zum Anstieg, was möglicherweise auf eine verstärkte Gegenregulation des peripheren Widerstands auf den zusätzlichen Plasmavolumenverlust nach Furosemid zurückzuführen ist. Der weitere Anstieg des errechneten TPR in Ruhe um 13,6% stünde damit in Einklang.

Die bereits an anderer Stelle diskutierte Sensibilisierung der Gefäße gegenüber Angiotensin durch Furosemid (42) dürfte für die Erklärung des geringen Blutdruckanstiegs hier nicht in Frage kommen. Metoprolol führt nämlich - in gleichem Ausmaß wie Propranolol - zu einer Senkung des Reninspiegels (7), worauf die Freisetzung von Angiotensin unterbleibt.

Die hämodynamischen Veränderungen nach akuter Beta-rezeptorenblockade stehen in deutlichem Kontrast zu den Befunden nach chronischer Medikation mit diesen Substanzen: es kommt bei der Mehrzahl der Betarezeptorenblocker meist innerhalb von 4 Wochen zu einer Rückkehr des erhöhten TPR auf den Ausgangswert, was zusammen mit dem konstant reduzierten HZV zu einer Senkung des arteriellen Drucks führt (36,45,92). Allerdings scheint der antihypertensive Effekt der Betarezeptorenblocker nicht allein an einen Rück-

gang des peripheren Widerstands gebunden zu sein, da er in einigen Untersuchungen unterbleibt (64,78,81). Auch soll es trotz antihypertensiver Wirkung nicht immer zu einer deutlichen Senkung des HZV kommen, bei Timolol, Alprenolol und Oxprenolol scheint es nur geringfügig oder überhaupt nicht abzufallen (21). Dies hat dazu geführt, daß die ursprünglich von Tarazi et al. (92) formulierte Hypothese einer, der chronischen HZV-Senkung folgende, adaptiven Abnahme des peripheren Widerstandes zur Erklärung des antihypertensiven Effekts der Betarezeptorenblocker als nicht ausreichend beurteilt wurde (60,79). Berücksichtigt man die gemeinsame Eigenschaft aller Betarezeptorenblocker - die Dämpfung auf das Herz gerichteter adrenerger Stimuli, dessen 'Ruhigstellung' - so läßt sich dies als Ausgangspunkt für die antihypertensive Wirkung heranziehen. In Erweiterung der Hypothese von Tarazi könnte diese 'Ruhigstellung' der Anstoß sein für eine Anpassung des peripheren Gefäßbetts im Sinne einer Autoregulation (41), oder - durch Vermittlung des sympathischen Nervensystems - eine Neueinstellung der Barorezeptoren bewirken (80). Passend in dieses Konzept wäre auch die 'input-damping'-Theorie von Lewis (60), wonach eine Ruhigstellung des Herzens zu einem verminderten Einstrom neuraler

Impulse zu den sympathischen Ganglien des ZNS und entsprechendem Rückgang des Signalstroms über efferente sympathische Fasern führte.

Wie bereits erwähnt, führt der Entzug des adrenergen Antriebs bei Belastung zu einem Anstieg des linksventrikulären Füllungsdrucks, womit über eine verstärkte Faservordehnung ein ausreichendes Schlagvolumen gewährleistet wird. Der Anstieg des PCP nach Metoprolol um 42 % bei Belastung entspricht etwa dem nach Propranolol (73), wobei die deutliche Zunahme der fehlenden sympathikomimetischen Eigenwirkung beider Betarezeptorenblocker zuzurechnen sein dürfte (48). Konsekutiv zum PCP-Anstieg erhöhen sich die Drücke in der Pulmonalarterie, der PA_m steigt gegenüber dem Ausgangswert bei Arbeit um 22%.

Analog zur Drucksteigerung im linken Ventrikel kommt es auch im rechten Ventrikel zu einer deutlichen Erhöhung der Vorbelastung: der Anstieg des RAM bei Arbeit um 52% führt bereits in den pathologischen Bereich.

Bei chronischer Betarezeptorenblockade bleiben diese Füllungsdruckänderungen bestehen, wie aus einer Untersuchung von Reybrouck et al. (81) hervorgeht. Sie verwendeten als Betarezeptorenblocker Atenolol, das gleich Metoprolol kardioselektiv und ohne sympathikomimetische Eigenwirkung ist (47). Nach ein-

monatiger Behandlung zeigte sich bei submaximaler Ergometerbelastung ein Anstieg des PCP und des PA_m , eine Senkung der Herzfrequenz, die von einer Zunahme des Schlagvolumenindex kompensiert wurde, sowie ein Abfall des Cardiac Index, der von einer gesteigerten arteriovenösen Sauerstoffdifferenz begleitet war. Die arteriellen Drücke waren in Ruhe und bei Belastung abgesunken. Somit ergaben sich nach einmonatiger Behandlung vergleichbare Ergebnisse wie nach akuter Gabe eines gleichgearteten Betarezeptorenblockers - mit Ausnahme der erwarteten Veränderungen der arteriellen Drücke.

Die Senkung der ventrikulären Füllungsdrücke nach zusätzlicher Gabe von Furosemid in unserer Untersuchung war eindrucksvoll, was auch für den Druck in der Pulmonalarterie zutrifft, der nach Furosemid konsekutiv zum PCP-Abfall sich seinem ursprünglichen Wert bei Belastung nähert. Die Füllungsdrücke des linken und des rechten Ventrikels nach Gabe von Metoprolol + Furosemid unterschieden sich also nicht signifikant gegenüber den Ausgangswerten.

Dieser Druckabfall nach Furosemid ist wie bei der alleinigen Gabe des Diuretikums seinem bereits diskutierten renalen und venodilatatorischen Effekt zuzuschreiben. Auch hier dürfte die extrarenale Wirkung

eine bedeutende Rolle gespielt haben, da es bei massiver Senkung der Vorbelastung noch zu keinem diurese-induziertem Abfall der Nachbelastung kam.

Der Widerstand im kleinen Kreislauf unterlag starken individuellen Schwankungen, die Mittelwerte zeigten keine eindeutigen Veränderungen.

Zusammengefaßt ergeben sich folgende akuten hämodynamischen Veränderungen nach kombinierter Gabe von Metoprolol und Furosemid:

Das HZV sinkt in Ruhe und bei Arbeit deutlich ab, in Ruhe vorwiegend durch Abnahme des SV, bei Arbeit durch Frequenzrückgang. Zugleich kommt es zu einem deutlichen Anstieg des TPR, der einen Abfall des arteriellen Mitteldrucks in Ruhe und bei Arbeit verhindert. Die Füllungsdrücke beider Ventrikel sinken nach der zusätzlichen Gabe des Diuretikums bis auf ihr Ausgangsniveau.

Ebenso wie die Füllungsdruckreduktion nach alleiniger Gabe eines Diuretikums dürfte auch die Senkung der nach Betarezeptorenblockade erhöhten Vorbelastung durch Diuretika sich vorteilhaft auf das Herz bei der Hypertonie auswirken.

Von den Betarezeptorenblockern ist bekannt (3), daß sie durch Senkung der Herzfrequenz und der Kontraktilität den Sauerstoffverbrauch des Myokards senken.

Ein dritter Faktor, der ebenfalls den O_2 -Verbrauch des Herzmuskels bestimmt - die intramyokardiale Wandspannung (19) - wird jedoch ungünstig beeinflusst. Ursache dafür ist die Vergrößerung der Ventrikeldimensionen (33) und die Zunahme des LVEDP, also ein Anstieg des preload. Die durch den Druckanstieg am Ende der Diastole verminderte subendokardiale Durchblutung dürfte durch die erhebliche Druckreduktion nach Diuretikagabe eindeutig gebessert werden. Zusammen mit der zu erwartenden Reduktion der Nachbelastung, die sich aus der Senkung des TPR bei chronischer Gabe beider Substanzgruppen ergibt, sollte somit eine klare Verringerung der Herzarbeit resultieren. Aufgrund dieser theoretischen Überlegungen könnte man also auf lange Sicht hin nicht nur einen antihypertensiven, sondern auch einen entlastenden Effekt auf das Herz erwarten, der der Entwicklung einer Angina pectoris oder einer Herzinsuffizienz entgegenwirken könnte. Ob sich diese theoretisch zu erwartenden Vorteile mit dieser kombinierten Therapie einstellen, ist bisher nicht bekannt, da es keine Studien über einen ausreichend langen Zeitraum gibt.

Wie bei alleiniger Therapie mit Diuretika führt auch bei kombinierter Gabe eines Betarezeptorenblockers mit einem Diuretikum die Füllungsdruckreduktion

zu einer - wegen des Frequenzrückgangs noch stärkeren - Senkung des HZV. Für den antihypertensiven Effekt scheint diese HZV-Senkung - die rein definitorisch einer Herzinsuffizienz ohne Füllungsdruckanstieg entspricht - notwendig zu sein. Als Kompensation für den erheblichen Rückgang des Auswurfvolumens (in unserer Untersuchung in Ruhe um 27%, bei Belastung um 16,8%) kommt es nach der Studie von Reybrouck et al. (81) zu einer vermehrten Sauerstoff-Utilisation im peripheren Gefäßbett. Ob nicht jedoch unter Belastungsbedingungen oder bei latenter Minderdurchblutung einzelner Organe Störungen gesetzt werden, die nach längerer Zeit klinisch relevant werden, ist eine Frage, deren Beantwortung in weiteren experimentellen Prüfungen von großer Bedeutung wäre.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 14 Patienten mit unbehandelter leichter bis mäßiger essentieller Hypertonie wurde die zentrale Hämodynamik in Ruhe und bei Ergometerbelastung vor und nach intravenöser Zufuhr eines Diuretikums allein oder nach getrennter Gabe eines kardioselektiven Betarezeptorenblockers und eines Diuretikums untersucht. 7 Patienten in Gruppe I erhielten nach der Kontrollmessung 40mg Furosemid i.v., den 7 Patienten in Gruppe II wurden nach Bestimmung der Ausgangswerte zunächst 10mg Metoprolol sowie nach Messung der hämodynamischen Veränderungen durch die Betarezeptorenblockade zusätzlich 40mg Furosemid verabreicht.

In Gruppe I fiel 25 Minuten nach Furosemidgabe das Herzzeitvolumen (HZV) in Ruhe um 9,4% ($p < 0,02$), bei Arbeit um 8,3% ($p < 0,005$). Die Füllungsdrücke beider Ventrikel wurden durch Furosemid deutlich gesenkt: der rechtsatriale Mitteldruck (RAM) lag in Ruhe um 49,6% ($p < 0,02$), bei Belastung um 47,2% ($p < 0,005$) unter dem Kontrollwert. Der Pulmonalkapillardruck (PCP) als Index des linksventrikulären Füllungsdrucks fiel in Ruhe um 42% ($p < 0,005$), bei Belastung um 57,7% ($p < 0,005$). Konsekutiv dazu kam es zu einer signifikanten Reduktion des Mitteldrucks in der Pulmonalarterie (PA_m). In Gruppe II sank das HZV nach Metoprolol ab, um nach zusätzlicher Gabe von Furosemid

weiter abzunehmen. In Ruhe resultierte ein Gesamt-
abfall von 27% ($p < 0,001$), bei Arbeit um 16,8% ($p < 0,01$).
Metoprolol führte in Ruhe zu einer geringen, bei
Arbeit jedoch deutlichen Steigerung des PCP um
42% ($p < 0,01$) und des RAM um 51,6% ($p < 0,001$). Furo-
semid reduzierte diese erhöhten Füllungsdrücke auf
den Ausgangswert. Weder Furosemid noch Metoprolol +
Furosemid führten zu einer akuten Senkung der
arteriellen Mitteldrücke.

Furosemid allein führt beim Hypertoniker zu einer
Abnahme der Vorbelastung des Herzens und hebt in
Kombination mit einem Betarezeptorenblocker die
durch diesen bedingte Erhöhung des enddiastolischen
Drucks auf. Zusammen mit der bei Dauertherapie zu
erwartenden Reduktion der Nachbelastung durch Abfall
des peripheren Widerstands dürfte dies zu einer Ver-
ringerung der Herzarbeit führen. Die Kombination eines
Betarezeptorenblockers mit einem Diuretikum könnte
sich daher für die Entwicklung einer Angina pectoris
oder einer Herzinsuffizienz beim Hypertoniker
positiv auswirken. Die Frage, ob der deutliche Abfall
des Herzzeitvolumens bei kombinierter Therapie von
Patienten mit latenten Durchblutungsstörungen
einzelner Organe längerfristig toleriert wird,
muß noch offen bleiben.

Mein Dank gilt Herrn Prof.Dr.König und Herrn Dr.Néchwatal für die Betreuung dieser Arbeit,sowie Frau Georgina Grumer, Frau Rita Förster,Frau Eva Blümel und Herrn Dr.Greding für ihre Hilfe bei der Durchführung der Messungen.

TABELLEN UND ABBILDUNGEN

LEGENDE ZU DEN TABELLEN UND ABBILDUNGEN

◄► = $p < 0,05$

★ = $p < 0,001$

GRUPPE I

Abb. 1

Herzzeitvolumen (HZV) in l/min, Schlagvolumen (SV) in ml, systolischer, mittlerer und diastolischer Brachialarteriendruck (BrAP) in mmHg und Widerstand im Systemkreislauf (TPR) in Wood-E. in Ruhe und während Ergometerbelastung bei 7 Patienten mit essentieller Hypertonie. Die erste (leere) Säule stellt die Kontrollmessung dar, die zweite (schraffierte) Säule den Wert nach intravenöser Furosemidgabe.

Abb. 2

Pulmonalkapillarmitteldruck (PCP), rechtsatrialer Mitteldruck (RAM), systolischer, diastolischer und mittlerer Pulmonalarteriendruck (PA) in mmHg sowie der Widerstand über der Lungenstrombahn (PAR) in Wood-E. in Ruhe und während Ergometerbelastung bei 7 Patienten mit essentieller Hypertonie.

GRUPPE II

Abb. 3

Herzzeitvolumen, Schlagvolumen, Herzfrequenz (HF), Brachialarteriendruck und peripherer Widerstand in Ruhe und während Ergometerbelastung bei 7 Patienten mit essentieller Hypertonie. Die erste Säule stellt den Kontrollwert, die zweite den Wert nach i.v. Gabe von Metoprolol, die dritte den Wert nach zusätzlicher i.v. Gabe von Furosemid dar.

Abb. 4

Pulmonalkapillardruck, rechtsatrialer Mitteldruck, Pulmonalarteriendruck und Widerstand über der Lungenstrombahn in Ruhe und während Ergometerbelastung bei 7 Patienten mit essentieller Hypertonie. Die erste Säule zeigt den Kontrollwert, die zweite den Wert nach Metoprolol, die dritte den Wert nach Furosemid.

Abb. 5 und 6

Einzelwerte zum Verhalten des Pulmonalkapillardrucks (PCP) und des rechtsatrialen Mitteldrucks (RAM) während Ergometerbelastung bei 7 Patienten mit essentieller Hypertonie nach Gabe von Metoprolol und Furosemid.

VERGLEICH BEIDER GRUPPEN

Abb. 7

Herzzeitvolumen, Brachialarterienmitteldruck, Pulmonalkapillardruck, rechtsatrialer Mitteldruck in Ruhe und während Ergometerbelastung bei jeweils 7 Patienten mit essentieller Hypertonie. Die erste Säule (eng schraffiert) zeigt den Wert in Gruppe I nach alleiniger Gabe von Furosemid. Die zweite Säule (weit schraffiert) zeigt den Wert in Gruppe II nach kombinierter Gabe von Metoprolol und Furosemid.

TAB. I

Anthropometrische und klinische Daten der untersuchten Patienten.

TAB. II

Übersicht der hämodynamischen Untersuchungen zur akuten Wirkung von Furosemid (u.Ethacrynsäure - Nash et al.) bei Hypertonikern (HYP) oder Patienten mit Mitralfehlern.

Abkürzungen: CBV = zentrales Blutvolumen; TBV = totales Blutvolumen; PV = Plasmavolumen; PBV = pulmonales Blutvolumen; PEV = pulmonales extravasales Volumen; ECF = extrazelluläre Flüssigkeit; LAP = linksatrialer Druck; R = Ruhe; A = Arbeit; = signifikanter Anstieg oder Abfall; (↑) (↓) = nicht signifikanter Anstieg oder Abfall; - = Wert unverändert.

TAB. III

Übersicht über hämodynamische Untersuchungen der akuten und chronischen Wirkung von Thiaziddiuretika.

SI = Schlagvolumenindex; CO = Cardiac output;
Ch = Chlorthalidon; Th = Thiazid;
übrige Abkürzungen wie in Tab.II

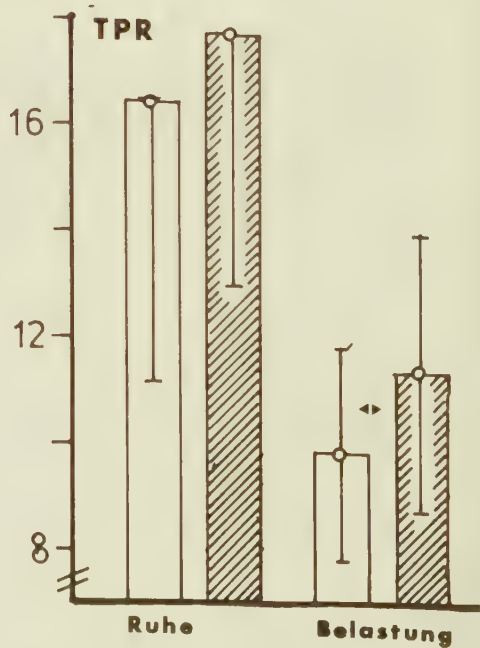
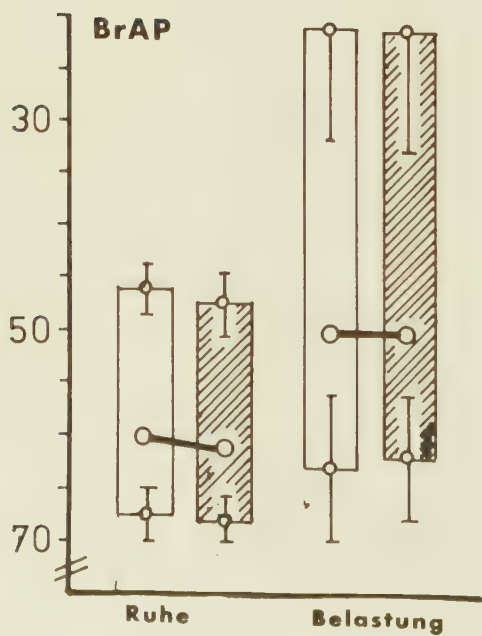
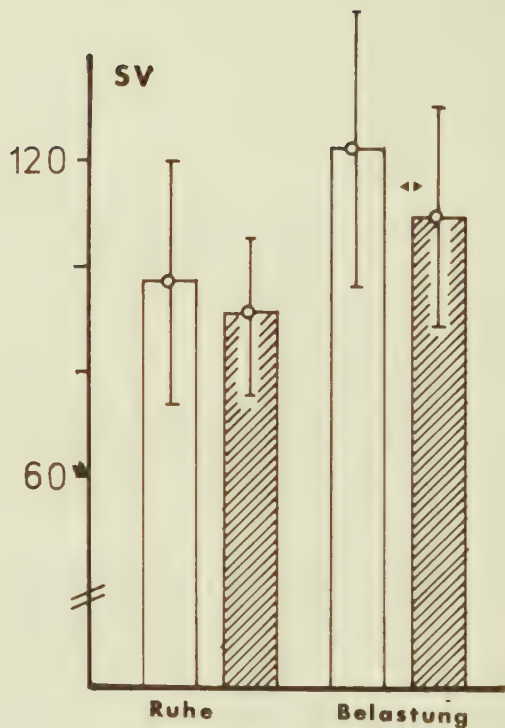
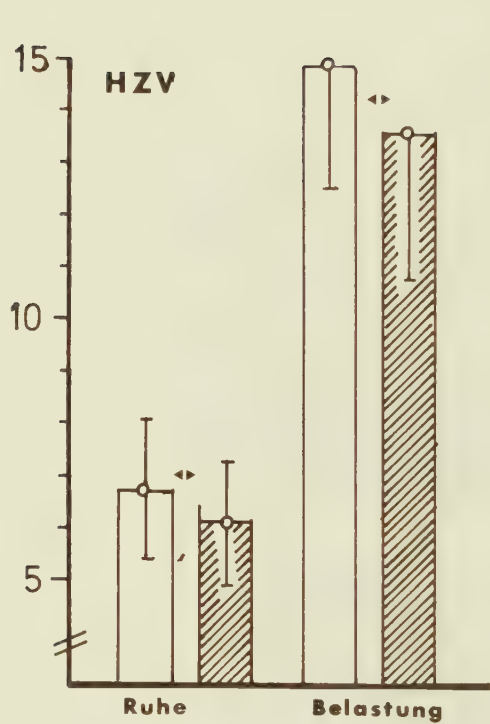


Abb. 1

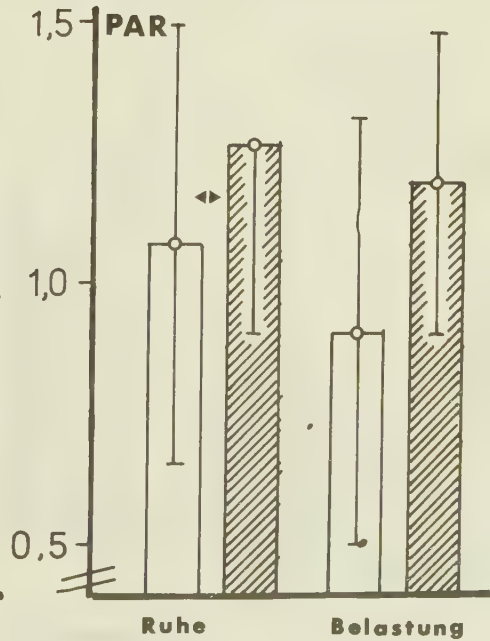
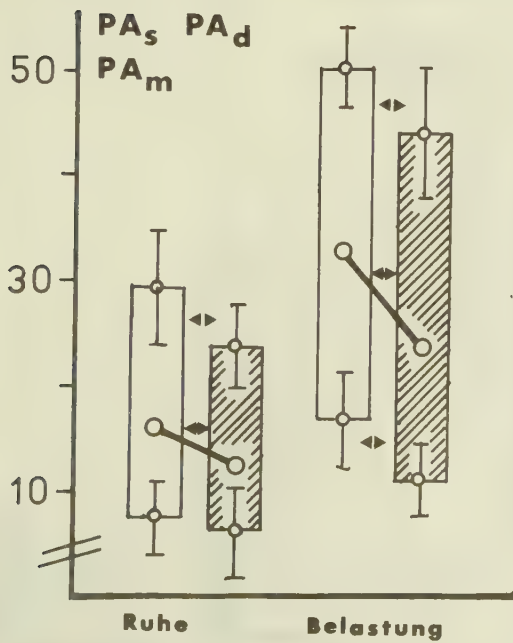
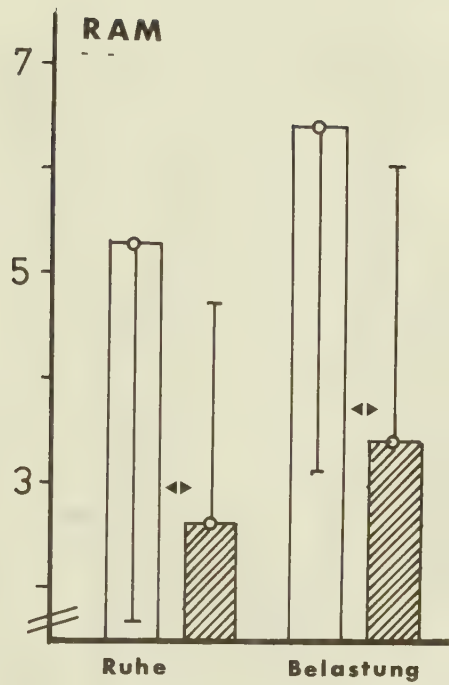
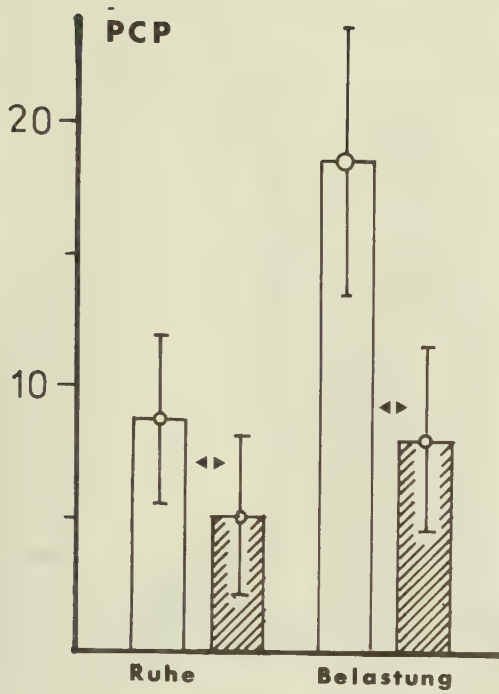


Abb. 2

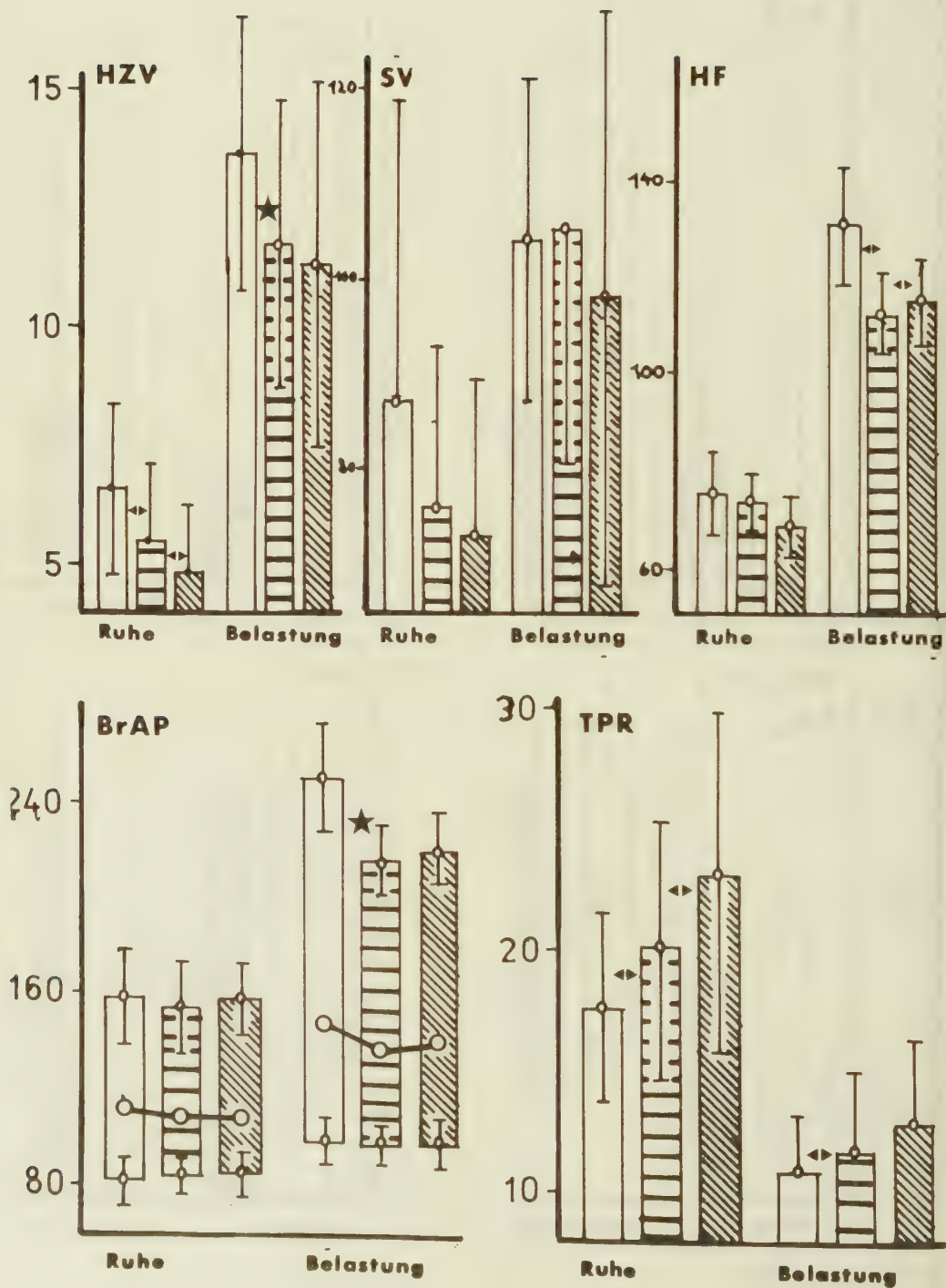


Abb.3

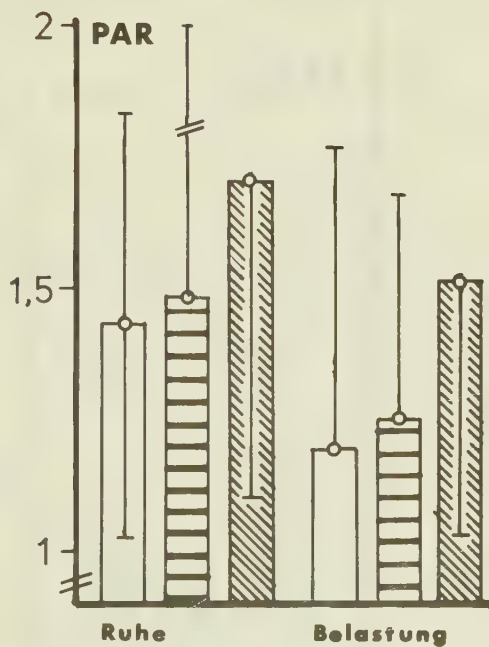
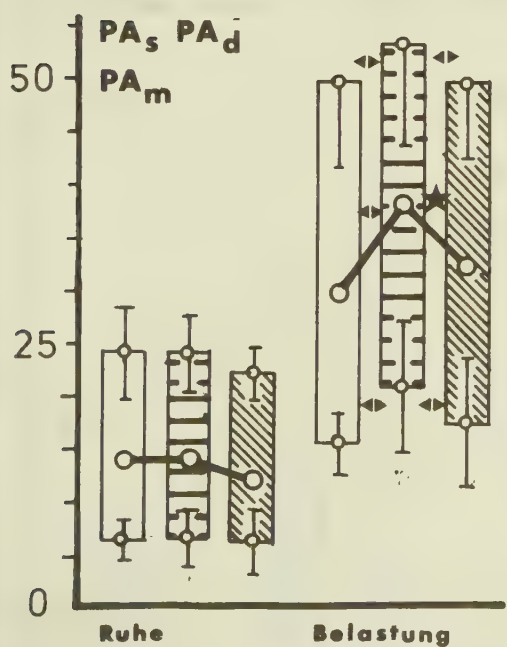
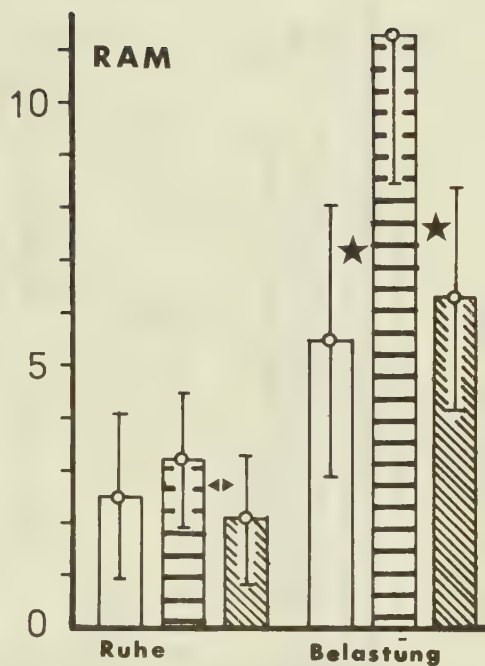
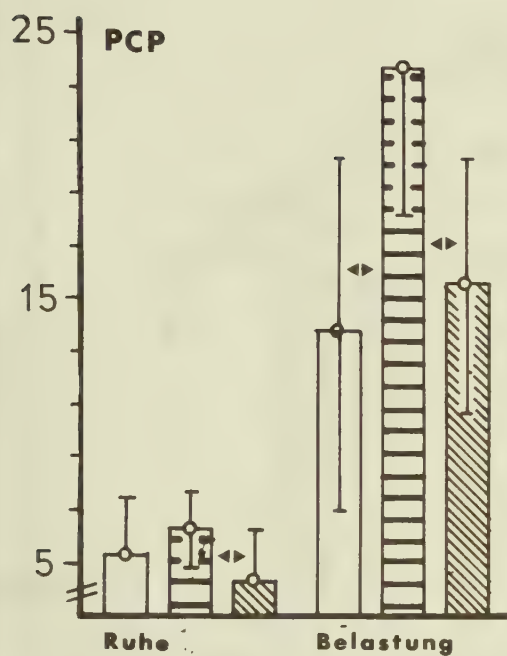


Abb. 4

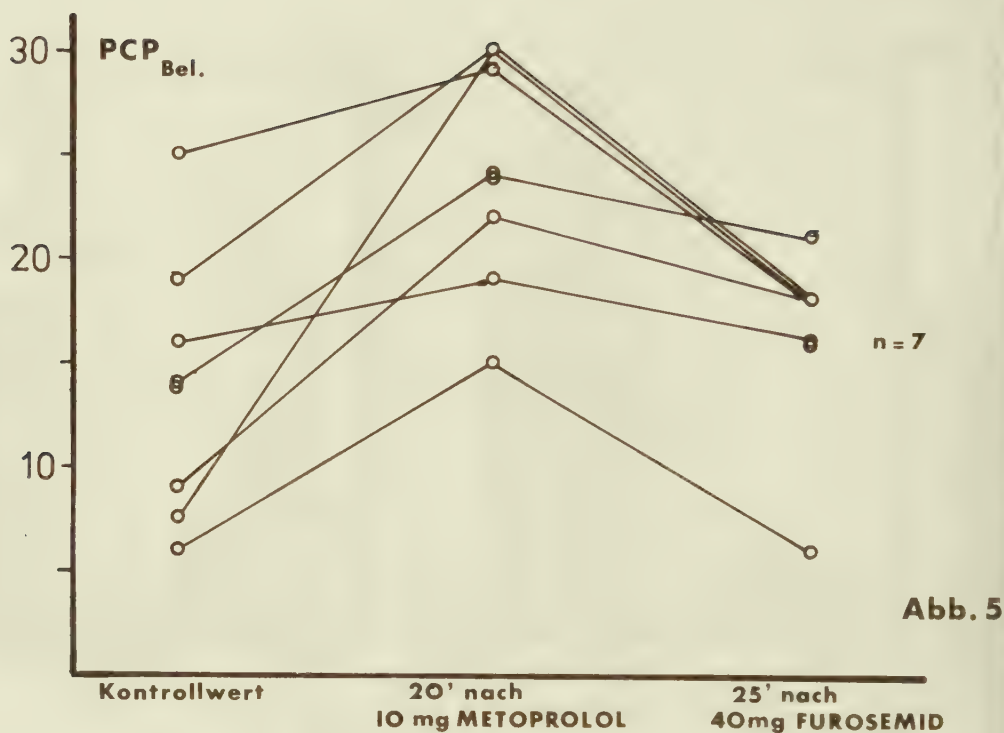


Abb. 5



Abb. 6

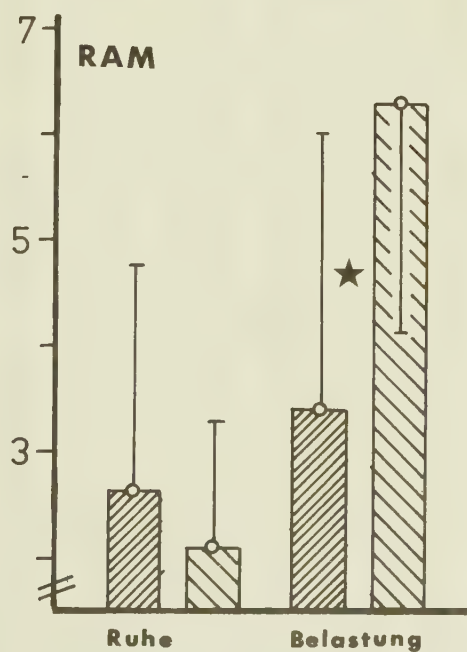
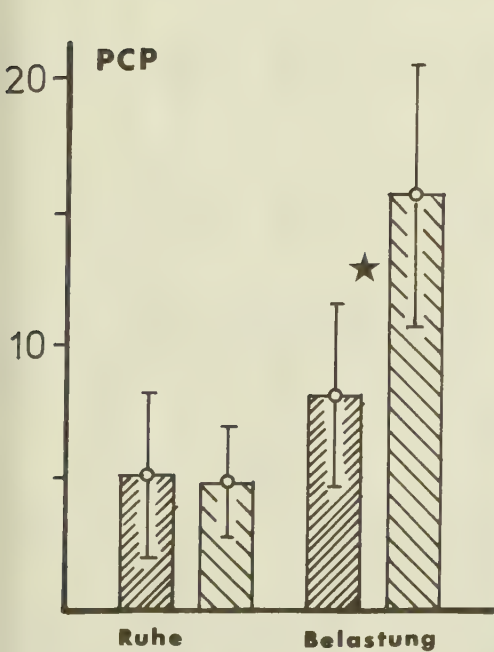
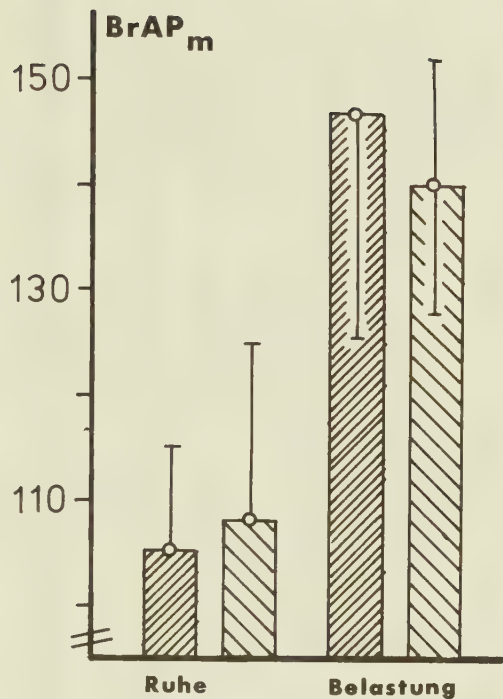
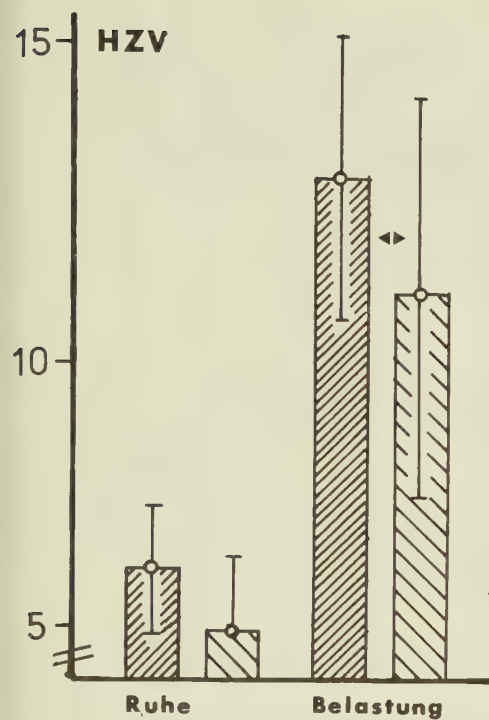


Abb.7

GRUPPE I (Furosemid)	Alter (J)	Geschlecht	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Körperober- fläche (m ²)	Leistung (Watt)	Hypertonie- stadium	klin. Diagnose
S.R.	58	männl.	171	63	1,67	4' 100 W	II	Hypertonie Diab.mell.
B.A.	58	weibl.	154	50	1,47	6' 50 W	I	Hypertonie
H.J.	48	männl.	174	73	1,88	5' 70 W	I	Hypertonie
R.K.	58	männl.	172	65,7	1,78	5' 100 W	I	Hypertonie
S.A.	54	männl.	184	98	2,25	5' 80 W	I	Hypertonie Diab.mell.
W.J.	42	männl.	180	80	2,01	5' 150 W	I	Hypertonie Diab.mell.
W.H.	43	männl.	182	92,5	2,15	5' 110 W	I	Hypertonie
	$\bar{m}$ 51,6 $\pm$ 6,3					$\bar{m}$ 5'94,2W		
GRUPPE II (Metoprolol + Furosemid)								
L.J.	63	männl.	161	75	1,83	6' 70 W	I	Hypertonie
C.C.	51	männl.	174	72,7	1,88	5' 90 W	II	Hypertonie
S.J.	46	weibl.	164	50	1,52	5' 50 W	II	Hypertonie Gastritis
H.P.	48	männl.	178	75	1,94	5' 80 W	I	Hypertonie
K.H.	28	männl.	176	86	2,05	6' 130 W	I	Hypertonie
M.E.	59	männl.	176	74	1,91	4' 90 W	I	Hypertonie
P.E.	50	männl.	163	54,5	1,58	5' 70 W	I	Hypertonie
	$\bar{m}$ 49,3 $\pm$ 12,6					$\bar{m}$ 5,1' 80W		

Tab. I

	BrAP syst	BrAP diast	BrAP $\overline{m}$	TPR	HZV	CI	SV	HF	PA _m	PCP	RAM	PAR	CBV TPV	PV	ECF	Beginn Zahl d. anti d. hypert. Pat Effekts
Nash et al. 1966 (Ethacryn- säure) HYP.			nach 90' ↓	nach 30' ↑		↓ nach 30'		-			↓ nach 30' + 90'					6
Yoshioka 1965 Furosemid HYP.	34 mm Hg ↓	12 mm Hg ↓	(↓) 30 ↓ 60'													30' - 90' bis 5h 20
Davidov et al. 1967 Furosemid HYP.			bei Dosen ↓ 120 mg	nach 2h ↓	(↑) nach 2h									↓		30-45' max 2-2,5 h. Dauer 10-12h 113
Davidov et al. 1969 Furosemid HYP.			↓		↓									↓	↓	17
Lal et al. 1969 Furos. bei LAP < 10 mmHg			- 15' - 45'	↑	↓		↓		- 15' - 45'	LAP: - 15' - 45'		-				8
bei LAP > 10 mmHg (Mitralfehler)			-	- 15' ↑ 45'	- 15' ↓ 45'				- 15' ↓ 45'	LAP: - 15' - 45'		↓	CBV ↓			15
Austin et al. 1976 Furosemid PA _m (Mitralfehler)			-			↓	SI ↓		↓ 60'	LAP: ↓						23
bei 4 Pat. mit PA _m normal									(↓)	LAP: (↓)			PBV ↓ PEV ↓			4
Eigene Ergebnisse	R (↓) A (↓)	R (↑) A (↓)	R (↓) A -	R (↑) ↑	R ↓ A ↓	R ↓ A ↓	R (↓) A ↓	R (↓) A (↑)	R ↓ A ↓	R ↓ A ↓	R ↓ A ↓	R ↑ A (↑)				7

Tab. II

	BRAP syst.	BRAP diast.	BRAP _m	TPR	HZV	CI	SV	HF	PA _m	PCP	RAM	PAR	PV	Zahl d. Patienten	Sonst.
Rowe et al. 1962 500mg Chlorothiazid nach 32 HYP			-	↑		↓	SI ↓	-	↓		↓	-		9	Senkg. des ventrik. O ₂ -Verbrauchs
Frohlich et al. 1960 4 Tage n. Chlorothiazid HYP			↓	↑ ^{5/7} ↓ ^{2/7}	↓								↓	7	
Varnauskas et al. 1961 nach 6-13 Tagen Thiazid HYP		R A	↓ ↓	R(↑) A ↓	R A						R A			8	
Hansen 1968 3 Mon. nach Chlorothiazid HYP			↓										TBV; ↓	11	
Lohmöller et al. 1972 nach 6 Mon. Thiazid HYP			↓	-		↓	↓						↓	16	
Conway et al. 1960 8 Mon. nach Chlorothiazid HYP			↓	↑ ^{n.2} ↓ ^{n.2} ↓ ^{n.2} Mon.	↓ ^{n.2} Wo. ↓ ^{n.2} Mon.							↓ ^{n.2} Wo. ↓ ^{n.2} Mon.	23		
Lund-Johansen 1970 8-12 Mon. n. Chlorthalidon/Thiazid HYP		R ↓ A ↓	Ch+ ↓ Th ↓ Ch+ ↓ Th ↓	Ch - Th ↓ Th ↓		Ch Th	↓ (↓)	-					↓	83	bei Ch:RR-Abfall durch CI bei Th: durch TPR
Bevegård 1977 4 Mon. nach Mefruside HYP		R ↓ A ↓	↓ ↓	R (↓) A - A -	(↓) - -	R A	↓ -	R ↑ A -					TBV; -	13	RR ↓ durch 1/2 CO ₂ + 1/2 TPR
Stampfer et al. 1968 nach 4-20 tagen Thiazid HERZINSUFF.		R ↓ A ↓	↓ ↓	A - A -	R ↓ A ↓				R ↓ A ↓	R ↓ A ?	R ↓ A ↓			15	subj. Belastbarkeit bei Arbeit ↑

Tab. III

LITERATURANGABEN

1. Åblad, B., Borg, K., Carlsson, E., Ek, L., Johnsson, G.,
Malmfors, T., Regårdh, C.-G.:
A survey of the pharmacological properties of
metoprolol in animals and man.
Acta pharmacol. et toxicol. Suppl. 5:7-23 (1975)
2. Åblad, B., Carlsson, E., Ek, L.:
Pharmacological studies of two new cardioselective
adrenergic Beta-Receptor antagonists.
Life Sci. 12 part I:107-119 (1973)
3. Åblad, B., Carlsson, E., Ek, L., Johnsson, G.:
Mode of Action of Beta-Blockers in Angina pectoris
Scot. Med. J. 22:52-63 (1977)
4. Anderson, J., Godfrey, B.E., Hill, D.M., Munro-Faure, A.D.,
Sheldon, J.:
A Comparison of the Effects of Hydrochlorothiazide
and Furosemide in the Treatment of Hypertensive Patients.
Quart. J. Med. 160:541-560 (1971)
5. Angervall, G., Bystedt, U.:
The effect of alprenolol and alprenolol in combination
with saluretics in hypertension.
Acta Med. Scand. (Suppl) 554:39 (1974)
6. Atkins, L.L.:
Furosemide in the treatment of geriatric patients.
Geriatrics 21:143-149 (1966)
7. Attman, P.O., Aurell, M., Johnsson, G.:
Effects of metoprolol and propranolol on furosemide-
stimulated renin-release in healthy subjects.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 8:201 (1975)

8. Austin, S.M., Schreiner, B.F., Kramer, D.H., Shah, P., Yu, P.N. :
The Acute Hemodynamic Effects of Ethacrynic Acid
and Furosemide in Patients with Chronic Postcapillary
Pulmonary Hypertension.
Circulation 53:364-369 (1976)
9. Axford A.T., Gilchrist, L. :
Propranolol in the treatment of hypertension.
Br.J.Clin.Pract. 25:324 (1971)
10. Bengtsson, C. :
The effect of Metoprolol - a new selective adrenergic
 β -receptor blocking agent - in mild hypertension.
Acta med.Scand. 199:65 (1976)
11. Bengtsson, C. :
Comparison between Metoprolol and Propranolol as
Antihypertensive Agents.
Acta med.Scand. 199:71 (1976)
12. Bevegård, S., Castenfors, J., Danielson, M. :
Haemodynamic Effects of Four Months' Mefruside Therapy
in Hypertensive Patients.
Acta med.Scand. 201:93-97 (1977)
13. Bevegård, S., Castenfors, J., Danielson, M. :
Haemodynamic Effects of Saluretic Treatment and
 β -receptor Blockade in Patients with Essential
Hypertension.
Acta med.Scand. 201:99-104 (1977)
14. Beyer, K.H. :
The mechanism of action of chlorothiazide.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 71:363-379 (1958)

15. Bhatia, M.L., Singh, J., Manchanda, S.C., Khanna, P.K., Roy, S.B.:
Effect of Furosemide on Pulmonary Blood Volume.
Brit.Med.J. 2:551-552 (1969)
16. Biagi, R.W., Bapat, B.N.:
Frusemide in Acute Pulmonary Edema (Letter)
Lancet 1:849 (1967)
17. Biamino, G., Wessel, H.J., Schüren, K.P., Ramdohr, B.,
Nöring, J., Schröder, R.:
Hämodynamische Auswirkungen von Furosemid i.v. als
Ausdruck eines direkten venodilatatorischen Mechanismus.
Z.Kardiol. 0(Suppl.1):51 (1971)
18. Braunwald, E.:
Vasodilator Therapy - A Physiologic Approach to
the Treatment of Heart Failure.
N.Engl.J.Med. 297:331-332 (;977)
19. Braunwald, E.:
Control of myocardial oxygen consumption:
physiologic and clinical considerations.
Am.J.Cardiol. 27:416 (1971)
20. Bravo, E.L., Tarazi, R.C., Dustan, H.P.:
 β -adrenergic blockade in diuretic-treated patients
with essential hypertension.
N.Engl.J.Med. 292:66-70 (1975)
21. Brunner, H.:
Der blutdrucksenkende Effekt der Betablocker.
In: Die Betablocker - Gegenwart und Zukunft.
Hrsg.: W.Schweizer, Hans Huber Verlag, Bern/Stuttgart/Wien
p.19-32 (1976)
22. Cannon, P.J., Kilcoyne, M.M.:
Ethacrynic Acid and Furosemide: Renal Pharmacology
and Clinical Use.
Progr.Cardiovasc.Dis. 12:99-118 (1969)

23. Cantarovich, F., Benedetti, L., Fernandez, J.C.,
Chena, C., Castro, L., Galli, C.J., Loreda, J.P.,
Locatelli, A., Tizado, J.:
High Doses of Furosemide and Sodium in Hypertension.
Nephron 12:133-139 (1974)
24. Cohn, J.N., Franciosa, J.A.:
Vasodilator Therapy of Cardiac Failure.
N.Engl.J.Med. 297:27-31 (1977)
25. Conway, J., Lauwers, P.:
Hemodynamic and hypotensive effects of long-term
therapy with chlorothiazide.
Circulation 21:21 (1960)
26. Dannhorn, R., Müller, A.A.:
Ambulante Behandlung der arteriellen Hypertonie mit
der neuen Kombination "Saluretikum und Beta-Sympatholytikum".
Fortschr.Med. 93:1503-1505 (1975)
27. Davidov, M., Gavrilovich, L., Mroczek, W., Finnerty, F.A.:
Relation of extracellular fluid volume to arterial
pressure during drug-induced saluresis.
Circulation 40:349-355 (1969)
28. Davidov, M., Kakaviatos, N., Finnerty, F.A.:
Antihypertensive Properties of Furosemide.
Circulation 36:125-135 (1967)
29. Davidson, R.M., Goldman, J., Whalen, R.E., Wallace, A.G.:
Hemodynamic Effects of Furosemide in Acute Myocardial
Infarction.
Circulation 43/44 Suppl II:584 (1971)

30. Dikshit, K., Vyden, J. K., Forrester, J. S., Chatterjee, K.,
Prakash, R., Swan, H. J. C.:
Renal and Extrarenal Hemodynamic Effects of Furosemide
in Congestive Heart Failure after Acute Myocardial
Infarction.
N. Engl. J. Med. 288:1087-1090 (1973)
31. Dustan, H. P., Bravo, E. L., Tarazi, R. C.:
Volume-Dependent Essential and Steroid Hypertension.
Am. J. Cardiol. 31:606-615 (1973)
32. Dustan, H. P., Tarazi, R. C., Bravo, E. L.:
Diuretic and Diet Treatment of Hypertension.
Arch. Int. Med. 133:1007-1013 (1974)
33. Epstein, S. E., Braunwald, E.:
Beta-adrenergic receptor blocking drugs.
N. Engl. J. Med. 275:1106 (1966)
34. Fitzgerald, J. D.:
The mode of action of β -adrenoreceptor antagonists
in essential hypertension.
In: Pathophysiology and Management of Arterial Hypertension.
Ed.: Berglund, G., Hansson, L., Werkö, L.
Lindgren & Söner AB, Mölndal. p. 211-226 (1975)
35. Forrester, J. S., Ganz, W., Diamond, G., McHugh, T., Chonette, D. W.,
Swan, H. J. C.:
Thermodilution cardiac output determination with a
single flow-directed catheter.
Amer. Heart J. 83:306 (1972)
36. Franciosa, J. A., Freis, E. D., Conway, J.:
Antihypertensive and hemodynamic properties of the new
beta-adrenergic blocking agent timolol.
Circulation 43: 118 (1973)

37. Frankenhäuser, M. :
Behaviour and circulating catecholamines.
Brain Res. 31:241-262 (1971)
38. Frohlich, E.D., Schnaper, H.W., Wilson, I.M., Freis, E.D. :
Hemodynamic Alterations in Hypertensive Patients
Due to Chlorothiazide.
N.Engl.J.Med. 262:1261-1263 (1960)
39. The General Practitioner Research Group:
A new beta-adrenergic blocking drug in hypertension.
A report from the General Practitioner Research Group.
Practitioner 216:218-221 (1976)
40. Geyskes, G.G., Stutterheim, A., Boer, P., Mees, E.J. :
Comparison of the antihypertensive effect of propranolol
and practolol combined with chlorthalidone.
Eur.J.Clin.Pharmacol. 9:85-90 (1975)
41. Guyton, A.C., Coleman, T.G. :
Quantitative analysis of the pathophysiology
of hypertension.
Circ.Res. 24(suppl 1):1-19 (1969)
42. Hallauer, W. :
Zur Änderung der Gefäßreagibilität gegenüber
Angiotensin durch Furosemid.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 76:948-950 (1970)
43. Hansen, J. :
Hydrochlorothiazide in the Treatment of Hypertension.
Acta med.Scand. 183:317-321 (1968)
44. Hansson, B.G., Hökfelt, B. :
Effect of Beta-1-Receptor Blockade (Metoprolol, Seloken^R)
on Blood Pressure, Pulse Rate, Plasma Catecholamines,
Renin Activity and Urinary Aldosterone.
Acta med.Scand. Suppl.602:94-96 (1977)

45. Hansson, L.:

Beta adrenergic blockade in essential hypertension.

Acta med.Scand. (Suppl)550.I. (1973)

46. Hansson, L., Zweifler, A.J., Julius, S., Hunyor, S.N.:

Hemodynamic effects of acute and prolonged β -adrenergic blockade in essential hypertension.

Acta med.Scand. 196:27 (1974)

47. Harry, J.D., Knapp, M.F., Linden, R.J.:

The actions of a new β -adrenoreceptor blocking drug, ICI 66.082, on the rabbit papillary muscle and on the dog heart.

Brit.J.Pharmacol. 51:169-177 (1974)

48. Imhof, P.R.:

Zur humanpharmakologischen Profilierung von Beta-blockern im Hinblick auf die Hypertoniebehandlung.

In: Betablocker - Gegenwart und Zukunft.

Hrsg.: W.Schweizer. Hans Huber Verlag

Bern/Stuttgart/Wien. p.:39-45 (1976)

49. Jäätelä, A., Pyörälä, K.:

A controlled study on the antihypertensive effect of a new β -adrenoreceptor-blocking drug, metoprolol, in combination with chlorthalidone.

Clin.Sci.Mol.Med. 5:521s (1976)

50. Johnsson, G.:

Selectivity studies with adrenergic β -receptor blockers in man.

In: Pathophysiology and Management of Arterial Hypertension.

Ed.: Berglund, G., Hansson, L., Werkö, L.

Lindgren & Söner AB p.:183-192 (1975)

51. Johnsson, G.:

Influence of metoprolol and propranolol on hemodynamic effects induced by adrenaline and physical work.

Acta pharmacol. et toxicol. 36 SupplV:59-68 (1975)

52. Johnsson, G., Regårdh, C.G., Sölvell, L.:

Combined pharmacokinetic and pharmacodynamic studies

in man of the adrenergic β_1 -receptor antagonist metoprolol.

Acta pharmacol. et toxicol. 36 Suppl.V:31-44 (1975)

53. Johnston, L.C., Santos, D.E., Gantt, C.:

The antihypertensive properties of furosemide on chronic oral administration.

J. Clin. Pharmacol. 10:121-125 (1970)

54. Kiely, J., Kelly, D.T., Taylor, D.R., Pitt, B.:

The Role of Furosemide in the Treatment of Left

Ventricular Dysfunction associated with Acute Myocardial Infarction.

Circulation 48:581-587 (1973)

55. Kim, K.E., Onesti, G., Moyer, J.H., Swartz, C.:

Ethacrynic Acid and Furosemide. Diuretic and Hemodynamic Effects and Clinical Uses.

Am. J. Cardiol. 27:407-415 (1971)

56. Koch-Weser, J.:

Correlation of Pathophysiology and Pharmacotherapy in Primary Hypertension.

Am. J. Cardiol. 32:499-510 (1973)

57. Koepchen, H.P.:

Kreislaufregulation.

In: Physiologie des Menschen. Bd. 3. Herz und Kreislauf.

Hrsg.: Gauer, O.H., Kramer, K., Jung, R.

Urban u. Schwarzenberg Verlag München/Berlin/Wien

p.: 327-406 (1972)

58. Krogsgaard, A.R., Trap-Jensen, J., Hartling, O., Svendsen, T.L.:
Clinical and hemodynamic effects of high doses of
slow release Furosemide in arterial hypertension.
A Double-Blind Cross-over Study with Cyclopentiazide.
Acta med.Scand. Suppl.602 :110-113 (1977)
59. Lal, S., Murtagh, J.G., Pollock, A.M., Fletcher, E., Binnion, P.F.:
Acute Haemodynamic Effects of Frusemide in Patients
with Normal and Raised Left Atrial Pressures.
Brit.Heart J. 31:711-717 (1969)
60. Lewis, P.:
The Essential Action of Propranolol in Hypertension.
Am.J.Med. 60:837-852 (1976)
61. Lohmöller, G., Frohlich, E.D.:
Hämodynamische Folgen einer saluretischen Langzeit-
therapie der Hypertonie.
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 80: 282-285 (1974)
62. Lorimer, A.R., Jones, J.V., Clark, B., Dunn, F.G.,
Melville, D., Lawrie, T.D.V.:
Indications for beta adrenoreceptor blocking drugs
in hypertension.
Postgrad.Med.J. 52(Suppl.4):81-85 (1976)
63. Lund-Johansen, P.:
Hemodynamic Changes in Long-Term Diuretic Therapy
of Essential Hypertension.
Acta med.Scand. 187:509-518 (1970)
64. Lund-Johansen, P., Ohm, O.J.:
Haemodynamic long-term effects of β -receptor-blocking
agents in hypertension: a comparison between alprenolol,
atenolol, metoprolol and timolol.
Clin.Sci.Mol.Med. 51:481s-483s (1976)

65. Markiewicz, L., Ceremuzynski, L., Kuch, J.:
Blood and urine catecholamines in recent myocardial
infarction, after attack of angina pectoris, and in
non-cardiac pain (pleuritis).
Cor et vasa (Praha) 15:9-19 (1973)
66. Mond, H., Hunt, D., Sloman, G.:
Haemodynamic effects of frusemide in patients
suspected of having acute myocardial infarction.
Brit. Heart J. 36:44-53 (1974)
67. Most, E., Klempt, H-W., Bachour, G., Gräwe, G., Bender, F.:
Anwendung des Ballon-Einschwemmherzkatheters in der
kardiologischen Diagnostik und Intensivmedizin in
über 1200 Fällen.
Therapiewoche 27:1021-1031 (1977)
68. Mroczek, W. J., Davidov, M., Finnerty, F. A.:
Large-Dose Furosemide Therapy for Hypertension.
Am. J. Cardiol. 33:546-549 (1974)
69. Mudge, G. H.:
Diuretics and other agents employed in the mobilization
of edema fluids.
In: The Pharmacological Basis of Therapeutics.
Ed.: Goodman, L. S., Gilman, A.
Macmillan Publishing Co. New York/Toronto/London
p.: 828-832 (1975)
70. Nash, H. L., Fitz, A. E., Wilson, W. R., Kirdendall, W. M., Kioschos, J. M.:
Cardiorenal hemodynamic effects of ethacrynic acid.
Amer. Heart J. 71:153-165 (1966)
71. Nechwatal, W., Eversmann, A., Bier, P., König, E.:
Die Bestimmung des Herzzeitvolumens mit einer
automatisierten Thermodilutionsmethode.
Klin. Wschr. 54:677 (1976)

72. Nechwatal, W., König, E., Greding, H., Isbarv, J.:
Die Wirkung von Furosemid auf Hämodynamik, Belastungs-
EKG und Belastungstoleranz bei Patienten mit Angina
pectoris.
Z.f.Kardiol. 67:116 (1978)
73. Nechwatal, W., König, E., Isbarv, J., Greding, H.:
Hämodynamische Interaktionen von Propranolol und
Digitalis bei Patienten mit Hypertonie.
Z.f.Kardiol. 66:572 (1977)
74. Neff, K., Stumpe, K.O.:
Behandlung der arteriellen Hypertonie mit einem
Betarezeptorenblocker in Kombination mit einem Saluretikum.
Therapiewoche 24,5,429 (1974)
75. Nickerson, M.:
Adrenergic Receptors.
Circulation Research 32/33 Suppl.I:53-59 (1973)
76. Page, L.B., Yager, H.M., Sidd, J.J.:
Drugs in the management of hypertension. Part I.
Amer.Heart J. 91:810-815 (1976)
77. Patterson, J.W., Dollery, C.T.:
Effect of Propranolol in mild hypertension.
Lancet 2:1148 (1966)
78. Pfisterer, M., Burkart, F., Bühler, F.R., Schweizer, W.:
Hämodynamische Veränderungen unter Metoprolol bei
hypertensiven Patienten im Vergleich zu Propranolol.
Schweiz.med.Wschr. 106:1567-1569 (1976)
79. Philipp, Th., Cordes, U., Distler, A.:
Sympathikusaktivierbarkeit und blutdrucksenkende Wirkung
einer Beta-Rezeptorenblockade bei essentieller Hypertonie.
Dtsch.med.Wschr. 102:569-574 (1977)

80. Prichard, B.N.C., Gillam, P.M.S.:
Treatment of hypertension with propranolol.
Brit.med.J. 1:7-16 (1969)
81. Reybrouck, T., Amery, A., Billiet, L.:
Hemodynamic response to graded exercise after
chronic beta-adrenergic blockade.
J.Appl.Physiol. 42(2):133-138 (1977)
82. Roskamm, H.:
Hämodynamik und Kontraktilität in Ruhe und während
körperlicher Belastung bei β -Sympathikolyse.
In: Die therapeutische Anwendung β -sympathikolytischer
Stoffe.
Hrsg.: Dengler, H.J.
Fk Schattauer Verlag Stuttgart-New York
p.:159-175 (1972)
83. Ross, J., Braunwald, E.:
Studies on Starling's Law of the Heart:
The Effects of Impeding Venous Return on Performance of
the Normal and Failing Human Left Ventricle.
Circulation 30:719-727 (1964)
84. Rowe, G.G., Castillo, C.A., Croslev, A.P., Maxwell, G.M.,
Crumpton, C.W.:
Acute Systemic and Coronary Hemodynamic Effects of
Chlorothiazide in Subjects with Systemic Arterial
Hypertension.
Am.J.Cardiol. 10:183-186 (1962)
85. Rupp, W.:
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Lasix.
Scot.med.J. 19:5-12 (1974)

86. Sannerstedt, R. :
Haemodynamic effects of adrenergic β -receptor blocking agents in arterial hypertension.
In: Pathophysiology and Management of Arterial Hypertension.
Ed.: Berglund, G., Hansson, L., Werkö, L.
Lindgren & Söner AB, Mölndal
p.: 194-200 (1975)
87. Saprú, R. P., Taylor, S. H., Donald, K. W. :
Comparison of the pulmonary wedge pressure with the left ventricular end-diastolic pressure in man.
Clin. Sci. 34:125 (1968)
88. Schenk, K. E., Biamino, G., v. Leitner, E. R., Schröder, R. :
Wirkung von Nitroglycerin, Furosemid und Ethacrynsäure auf die Hämodynamik in Ruhe und unter ergometrischer Belastung bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung.
Z. f. Kardiologie. 65:15-22 (1976)
89. Schröder, G., Werkö, L. :
Nethalide, a beta-adrenergic blocking agent.
Clin. Pharmacol. Ther. 5:159 (1964)
90. Stampfer, M., Epstein, S. E., Beiser, G. D., Braunwald, E. :
Hemodynamic Effects of Diuresis at Rest and During Intense Upright Exercise in Patients with Impaired Cardiac Function.
Circulation 37:900-911 (1968)
91. Swan, H. J. C., Ganz, W., Forrester, J., Marcus, H., Diamond, G., Chonette, D. :
Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed tipped catheter.
N. Engl. J. Med. 283:447 (1970)

92. Tarazi, R.C., Dustan, H.P.:
Beta-adrenergic blockade in hypertension - practical
and theoretical implications of long-term hemodynamic
variations.
Am.J.Cardiol. 29:633-640 (1972)
93. Tarazi, R.C., Dustan, H.P., Bravo, E.L.:
Die Bedeutung des Plasmavolumens für die Hypertonie-
behandlung.
In: Die Betablocker - Gegenwart und Zukunft.
Hrsg.: Schweizer, W.
Hans Huber Verlag Bern/Stuttgart/Wien
p.:102-117 (1976)
94. Tarazi, R.C., Dustan, H.P., Bravo, E.L.:
Haemodynamic effects of propranolol in hypertension:
a review.
Postgrad.Med.J. 52 (Suppl.4):92-100 (1976)
95. Tattersfield, A.E., McNicol, M.W., Sillett, R.W.:
Haemodynamic Effects of Intravenous Furosemide in
Patients with Myocardial Infarction and Left Ventricular
Failure.
Clin.Sci.Mol.Med. 46:253-264 (1974)
96. Taylor, S.H., Davidson, C., Singleton, W., Thadani, U.:
Comparative antihypertensive effectiveness of
 β -adrenoreceptor antagonists with different pharmacological
properties: dose-response studies during acute and
chronic administration.
Clin.Sci.Mol.Med. 51:541s (1976)
97. Thiringer, G., Svedmyr, N.:
Interaction of orally administered metoprolol, practolol
and propranolol with isoprenaline in asthmatics.
Europ.J.Clin.Pharmacol. 10:163 (1976)

98. Tobian, L.:

Why do thiazide diuretics lower blood pressure in essential hypertension.

Ann. Rev. Pharmacol. 7:399-408 (1967)

99. Tobian, L.:

Interrelationship of Electrolytes, Juxtaglomerular Cells and Hypertension.

Physiol. Rev. 40:280-312 (1960)

100. Ulrych, M., Frohlich, E. D., Dustan, H. P., Page, I. H.:

Immediate Hemodynamic Effects of Beta-Adrenergic Blockade with Propranolol in Normotensive and Hypertensive Man.

Circulation 37:411 (1968)

101. Valmin, K., Hansen, T.:

Treatment of Benign Essential Hypertension. Comparison of Furosemide and Hydrochlorothiazide.

Europ. J. clin. Pharmacol. 8:393-401 (1975)

102. Varnauskas, E., Cramer, G., Malmcrona, R., Werkö, L.:

Effect of Chlorothiazide on Blood Pressure and Blood Flow at Rest and on Exercise in Patients with Arterial Hypertension.

Clin. Sci. 20:407-416 (1961)

103. The Veterans' Administration Cooperative Study Group:

Propranolol in the treatment of essential hypertension.

JAMA 237:2303-2310 (1977)

104. Walston, A., Kendall, M. E.:

Comparison of pulmonary wedge and left atrial pressure in man.

Amer. Heart J. 86:159 (1973)

105. Wertheimer, L., Finnerty, F.A., Bercu, B.A., Mich, E., Hall, R.H.:
Furosemide in Essential Hypertension. A Statistical
Analysis of Three Double-Blind-Studies.
Arch.Int.Med. 127:934-938 (1971)
106. World Health Organization:
Hypertension and Coronary Heart Disease: Classification
and Criteria for Epidemiological Studies:
First Report of the Expert Committee on Cardiovascular
Diseases and Hypertension.
WHO Tech.Rep.Series 168:1-28 (1959)
107. Yoshioka, M.:
On the diuretic and hypotensive effect of Furosemide.
Jap.J.exp.clin.Med. 42:1573-1579 (1965)
108. Zacharias, F.J.:
Patient acceptability of propranolol and the
occurrence of side effects.
Postgrad.Med.J. 52 (Suppl.4):87-89 (1976)
109. Zacharias, F.J., Cowen, K.J.:
Controlled trial of propranolol in hypertension.
Brit.Med.J. 1:471 (1970)

LEBENS LAUF

Am 31.1.1950 wurde ich als Sohn des Prokuristen Heinrich Hacker und seiner Frau Centa Hacker, geb. Gresska, in Simbach/Lan. geboren.

In meinem Geburtsort besuchte ich die Volksschule, um nach der 5.Klasse in das Gymnasium in Dingolfing überzuwechseln. 1970 absolvierte ich dort das Abitur.

Im Wintersemester 1970/71 begann ich an der Universität München mit dem Medizinstudium. Im Herbst 1971 legte ich dort das Vorphysikum, im Frühjahr 1973 das Physikum ab. Den überwiegenden Teil der klinischen Semester verbrachte ich in München mit Ausnahme eines Semesters an der King's College Hospital Medical School in London. Praktische Erfahrung erwarb ich bei Famulaturen in München und Chicago/USA. Im Sommer 1976 legte ich das Staatsexamen ab.

Ab Herbst 1976 arbeitete ich als Medizinalassistent auf der II. Medizinischen Abteilung des Städt. Krankenhauses München-Schwabing, wo ich vom Juni 1977 bis zum Sommer 1978 mit der Anfertigung dieser Dissertation beschäftigt war.

Sie wurde mir ermöglicht durch ein Graduiertenstipendium der Universität München.

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 • 8000 München 5 • Telefon 268177

